

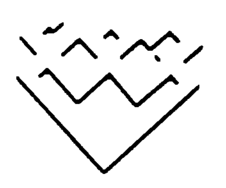
الجمهورية العربية السورية
رئاسة الجمهورية
هيئة الموسوعة العربية

الموسوعة الطبية المتخصصة



المجلد الثامن

أمراض الدم والأورام



الجمهورية العربية السورية
رئاسة الجمهورية
هيئة الموسوعة العربية

الموسوعة الطبية المتخصصة

المجلد الثامن

أمراض الدم والأورام

الأقسام العلمية

دمشق - الروضة - شارع قاسم أمين - رقم ٣٩ - ص.ب ٧٢٩٦
هاتف ٣٣١٥٢٠٥ و٣٣١٥٢٠٤ - فاكس ٣٣١٥٢٠٧

الإدارة العامة

دمشق - مزة - فيلات غربية - شارع الغزاوي - ص.ب ٩٢٦٨
هاتف ٦١٣٠٥٨٢ و٦١٣٠١٩٨ - فاكس ٦١٣٠٥٨٣

البريد الإلكتروني

ARAB-ENCY@MAIL.SY

الموقع الإلكتروني

www.arab-ency.com

الطبعة الأولى

٢٠١١

بسم الله الرحمن الرحيم

السيد الزميل الكريم

يسعد القائمين على الموسوعة الطبية المتخصصة أن يقدموا لك المجلد الثامن منها وهو أول مجلد يصدر بعد انتقال رئيسها الأستاذ الدكتور عدنان تكريتي إلى رحمته تعالى، ومن الواجب الإشادة بجهده الكبير وعمله الدءوب في وضع أسس هذه الموسوعة والإشراف على الأجزاء السبعة الأول منها وقد لقيت التقدير والاستحسان ممن قرأها أو أطلع عليها، ونأمل ألا يكون هذا المجلد أقل شأناً من سابقيه وأن يستمر إصدار المجلدات القادمة بالروح نفسها والإتقان نفسه بفضل ما بذله المدير العام لهيئة الموسوعة العربية الأستاذ الدكتور عزيز شكري من جهد وما يقدمه من دعم وتشجيع للعاملين في الموسوعة الطبية المتخصصة وغيرها.

تشمل أبحاث هذا المجلد موضوعين مهمين هما أمراض الدم وعلم الأورام وقد أصبح لكل منهما شأن كبير في الممارسة بما أحرزه من تقدم في السنوات الأخيرة.

أما أمراض الدم فقد وجدت لكثير مما كان منها عصياً على المعالجة أدوية فعالة خففت من أخطارها بعد أن تحسنت وسائل تشخيصها ولاسيما الوسائل الجينية منها، عدا ما طرأ من تطورات على استعمال مكونات الدم وطرائق تحضيرها.

وأما علم الأورام فقد تطورت كذلك وسائل تشخيص أنواع الأورام في كل أجهزة الجسم تشخيصاً مبكراً ساعد على معالجتها قبل استفحال خطرها والإقلال بذلك من الوفيات والمرضات الكثيرة التي كانت تنجم عنها، عدا ما طرأ على وسائل العلاج نفسها من تقدم بعد إدخال المعالجات الجينية والحيوية والمناعية وتحسن الوسائل القديمة الجراحية والشعاعية والكيميائية التي كانت تستعمل لذلك.

كتب أبحاث هذين الموضوعين نخبة من الأطباء المتخصصين ودقق الأستاذ الدكتور عدنان سومان الأبحاث المتعلقة بأمراض الدم ودقق الأستاذ الدكتور مروان بشور الأبحاث المتعلقة بعلم الأورام، وراجع الأبحاث جميعها بعد ذلك الأستاذ الدكتور زياد درويش والأستاذ الدكتور إبراهيم حقي ثم عرضت كالعادة على المدققين اللغويين لتجنب ما قد يكون فيها من أخطاء لغوية.

لقد شارك جميع العاملين في هيئة الموسوعة العربية كل باختصاصه في إصدار هذا المجلد وبذلوا جهداً مشكوراً، ونأمل أن يفيد منه زملاؤنا الممارسون الذين وضعت هذه الموسوعة من أجلهم، راجين الله السداد والتوفيق.

رئيس الموسوعة الطبية المتخصصة
الأستاذ الدكتور إبراهيم حقي

أمراض الدّم

تكون الدم

سعد الدين جاويش

الجهاز المكون للدم hemopoietic system:

يتصف تكون الدم بالتجدد المتكرر خلال الحياة. وتعد الخلية الجذعية متعددة القدرات pluripotent hemopoietic stem cell طليعة خلايا الدم.

١- تتضمن الخلايا التي تنشأ من الخلية الجذعية: كريات الدم الحمر، كريات الدم البيض، والصفيحات. وتتألف الكريات البيض من المحببات والوحيدات واللمفيات والحمضات (اليوزينيات) والأسسات.

٢- يتولد من الخلايا الجذعية قسم من الجهاز اللمفي؛ لذا فإن علم الدمويات يتضمن دراسة العقد اللمفية والنسيج اللمفي أيضاً.

٣- لا يوجد عضو محدد ترافقه اضطرابات دموية، فقد تنشأ الأمراض في نقي العظم، أو العقد اللمفية، أو داخل الأوعية. ويتضمن الحيز داخل الأوعية الخلايا البطانية (الاندوثليالية) للأوعية الدموية وبروتينات بلازما الدم.

لمحة عامة عن عناصر الدم:

١- الكريات الحمر: هي خلايا متخصصة، غير منواة تخزن الهيموغلوبين، وهو البروتين الذي يحمل الأكسجين إلى الأنسجة ويحمل ثاني أكسيد الكربون منها.

أ- تنشأ الكريات الحمر من خلال تكوين الحمر، من نضج الخلايا الطليعية النقوية، لتصبح قرصاً مقعر الوجهين بلا نواة. يتم تنظيم تكوين الحمر من قبل عامل نمو هو الاريتروبويتين erythropoietin، ويستغرق تكونها ٤ أيام، تدخل الكريات الحمر الفتية إلى الدوران الدموي مع وجود بقايا من RNA في هيولاها وتسمى الشبكيات.

ب- يكون حجم الشبكية في الدوران أكبر قليلاً من الكرية الحمراء. تفقد الكريات الحمر الهرمة قدرتها على توليد الطاقة ويصبح غشاؤها حساساً وتزيلها من الدوران البالعات وحيدات النوى الموجودة في الطحال، ويعاد استخدام الحديد في الجهاز الشبكي البطاني.

ج- يعبر عدد الشبكيات عن نسبة الكريات الحمر الباكرة إلى العدد الكلي للكريات الحمر في الدوران، ويبقى RNA في الكرية الحمراء الشبكية مدة يوم واحد، ولذا يكون عدد الشبكيات السوي أقل من ٢٪.

د- فترة بقيا الكريات الحمر ١٢٠ يوماً. يوجد في الحالة الطبيعية نحو ٥ ملايين كرية حمراء/مكروليتر من الدم الكامل عند الرجل البالغ، و٤,٥ مليون كرية حمراء/مكروليتر من الدم الكامل في المرأة البالغة.

٢- العدلات neutrophils: تسمى أيضاً المعتدلات متعددة النوى، أو المحببات، تحتوي على نواة ذات ٣-٤ فصوص، وتتلون باللون الأزرق بملون غيمزا رايت، وهناك شكل باكر من العدلة هو الشريطية band تكون نواتها غير منقسمة. تقوم العدلات ببلعمة الجراثيم والبقايا الخلوية والنسج الميتة وهضمها.

تحتاج العدلة إلى ١٢-١٣ يوماً لكي يتم إنتاجها في نقي العظم، وفترة حياتها في الدوران ١٢ ساعة، وقد تعيش في النسج عدة أيام، يتجمع في النقي من العدلات الناضجة نحو ٣٠-٤٠ ضعفاً ما هو موجود في الدوران. وفي الدوران يكون نصف العدلات هامشياً (ملتصقاً بالخلايا البطانية) ونصفها الآخر جائلاً في المسيل الدموي.

٣- الحمضات (اليوزينيات): تتصف بوجود حبيبات برتقالية محمرة كبيرة تشاهد بتلوين غيمزا-رايت، يكون لها نواة ذات فصين.

تزداد الحمضات استجابة لبروتينات غريبة، وبالتالي تشاهد في حالات الأخماج الطفيلية ولاسيما الديدان، والحالات الأرجية، والسرطان، وبعض الأدوية.

تحتوي الحبيبات على بروتينات مختلفة.

تشكل اليوزينيات ١-٤٪ من تعداد الكرات البيض WBC في الحالة السوية.

٤- الأسسات: خلايا تحتوي حبيبات كبيرة بتلوين رايت غيمزا، زرقاء قاتمة بشدة.

تحتوي الحبيبات على الهيستامين، والهيبارين وحمض الهيالورونيك. وإن تحرر الهيستامين هو جزء من الارتكاسات الأرجية.

تشكل الأسسات عادة ٠-١٪ من WBC، ويرتفع عددها على نحو خاص في المصابين بابيضاض الدم النقوي المزمن وآفات النقي التكاثرية الأخرى.

والخلايا البدينة mast cells- التي تشترك مع الأسسات في المنشأ- تحتوي على الهيستامين، ولها حبيبات كبيرة ولها شأن في المقاومة ضد الطفيليات.

٥- اللمفاويات: تشكل اللمفاويات نحو ٢٠-٣٠٪ من الكريات البيض في الدوران ولها نوعان رئيسان:

● النوع الأول: صغيرة الحجم يبلغ قطرها نحو ٩ ميكرون

هي اللمفاويات البائية، تشكل ٢٠٪ من اللمفاويات في الدوران، وهي مسؤولة عن المناعة الخلطية ويمكن تمييزها من خلال تعبيرها عن السلاسل الخفيفة للغلوبولينات المناعية كابا أو لامبدا.

● النوع الثاني: كبيرة الحجم يصل قطرها إلى ١٣ مكروناً نواتها كبيرة ومستديرة، وهي اللمفاويات التائية، تشكل ٨٠٪ من اللمفاويات في الدوران، وهي مسؤولة عن المناعة الخلوية ويمكن تمييز قسمين رئيسين لها هما: الخلايا المساعدة (CD4) والخلايا المثبطة (CD8).

٦- الوحيدات monocytes: هي خلايا كبيرة وحيدة النواة، نواتها مطواة (بشكل الطليعة) تشكل القسم الجائل في الدوران من جهاز البلاعم وحيدة النواة، خلال وجودها في الدوران تقوم بدور مشابه لدور العدلات.

١)- تمضي الوحيدات ١-٣ أيام في نقي العظم، و٨-٧٢ ساعة في الدوران الدموي.

٢)- تتمايز إلى بلاعم في النسج، ويمكنها أن تعيش في النسج مدة طويلة (حتى ٨٠ يوماً). وتسمى البلاعم بحسب النسج التي تعيش فيها (مثلاً: البلاعم السنخية في الرئتين، خلايا كوبفر في الكبد، البلاعم الطحالية في الطحال، الخلايا قليلة التغصنات في المخ) تقوم البلاعم ببلعمة الجراثيم والبقايا الخلوية، والنسج الميتة.

٧- الصفيحات: هي أجزاء خلوية غير منواة تحتوي بقايا RNA المرسال، تشتق من هيولى النواءات في نقي العظم، ينظم الثرومبوبويتين نمو النواءات وتكوين الصفيحات.

تعيش الصفيحات ٨-١٠ أيام، تمضي اليوم الأول والثاني من حياتها في الطحال، ولكن قد تحتجز الصفيحات في الطحال المتضخم كما يحدث في الاضطرابات الاحتقانية والالتهابية.

للصفيحات شأن مهم في الإرقاء لأنها تحتوي ضمن حبيباتها كثيراً من التمائم الداخلة في الإرقاء والعوامل المثبطة له، كما تحتوي الصفيحات كثيراً من عوامل النمو.

الحالة الفيزيائية للدم:

● الدم هو سائل معلق مكون من خلايا ضمن محلول مكون من الماء والبروتينات المنحلة بالماء وشوارد.

● تعادل لزوجة الدم ١,١-١,٢ سنتي بواز centipoise، وتتأثر لزوجة الدم بتركيز الكريات الحمر والبروتين.

● قد تزداد لزوجة الدم بسبب زيادة مكون خلوي (مثل: احمرار الدم) أو بروتين (الورم النقوي، العدوى بسبب ارتفاع IgG، أو داء والدنستروم بسبب ارتفاع IGM)، تتأثر اللزوجة أيضاً بحجم الكريات الحمر (الأحجام الصغيرة تزيد اللزوجة) وسرعة جريان الدم في وعاء معين (مثلاً لزوجة الدم في الأبهر أقل بكثير منه في الشرينات الصغيرة).

● متوسط حجم الدم: ٧٠ مل/كغ من وزن الجسم، وحجم الدم في الإنسان نحو ٧٪ من وزن الجسم، فالشخص الذي وزنه ٧٠ كغ يكون حجم الدم لديه نحو ٥ ليترات.

● تشكل المكونة الخلوية للدم نحو ٣٨٪-٤٢٪ عند المرأة، و٤٠٪-٤٤٪ عند الرجل. تدعى النسبة الحجمية للكريات الحمر بالهيماتوكريت.

● البلازما: هي الجزء السائل من الدم - المضاف إليه مانع تخثر - المتبقي بعد إزالة المكون الخلوي (الكريات البيض والكريات الحمر، والصفيحات) كما تحتوي على بروتينات التخثر.

● المصل serum: هو المكون السائل للدم الذي يتم الحصول عليه من دون إضافة مانع تخثر إلى الدم، حيث تتجلط بروتينات التخثر وتترسب مع المكونات الخلوية للدم.

تكون الدم hematopoiesis:

هو نشوء العناصر المكونة للدم وتطورها من خلايا وغيرها.

أولاً- الجهاز المكون للدم:

يتألف من طلائع الخلايا المكونة للدم، والأجزاء البروتينية، والنسج الداعمة (مثل السدى stroma) الضرورية لتطور الدم، كما يتضمن مجموعة من الأعضاء التي تعمل بوصفها مواضع لتوليد الدم.

١- تكوين الدم خلال مراحل تطور الإنسان:

أ- خلال الأسابيع الثمانية الأولى للحياة الجنينية يتم إيصال العناصر الغذائية والأكسجين إلى الجنين بوساطة خلايا تنشأ من الجيب المحي yolk sac خارج الجنين، تحتوي هذه الخلايا نواة وتستخدم سلاسل غلوبين (مختلفة عن التي توجد في الشخص البالغ).

ب- حين تتطور الكبد، تصبح الموضع الرئيس لتكوين الدم، إضافة إلى الطحال.

ج- في المراحل الأخيرة من الحياة الجنينية يصبح نقي العظم هو الموقع الحصري لإنتاج خلايا الدم.

د- خلال الحياة يقوم نقي العظم الموجود في القسم المحوري للجسم بتوليد الدم، إضافة إلى العظام الطويلة.

٢- الخلية الجذعية:

أ- نظرة عامة: توجد الخلايا الجذعية بأعداد صغيرة في أي وقت وتحت تأثير عوامل النمو والسيتوكينات، تتطور هذه الخلايا وتصبح ملتزمة بتكوين صنف محدد من

العناصر الدموية.

يعتقد أن الخلايا الجذعية تنشأ من أرومات العروق الدموية hemangioblasts التي هي خلايا طبيعية داخل منطقة الأقناد ولب الكلية والأبهر (A-G-M) في الجنين بعمر ٣٠-٣٧ يوماً من الحياة الجنينية.

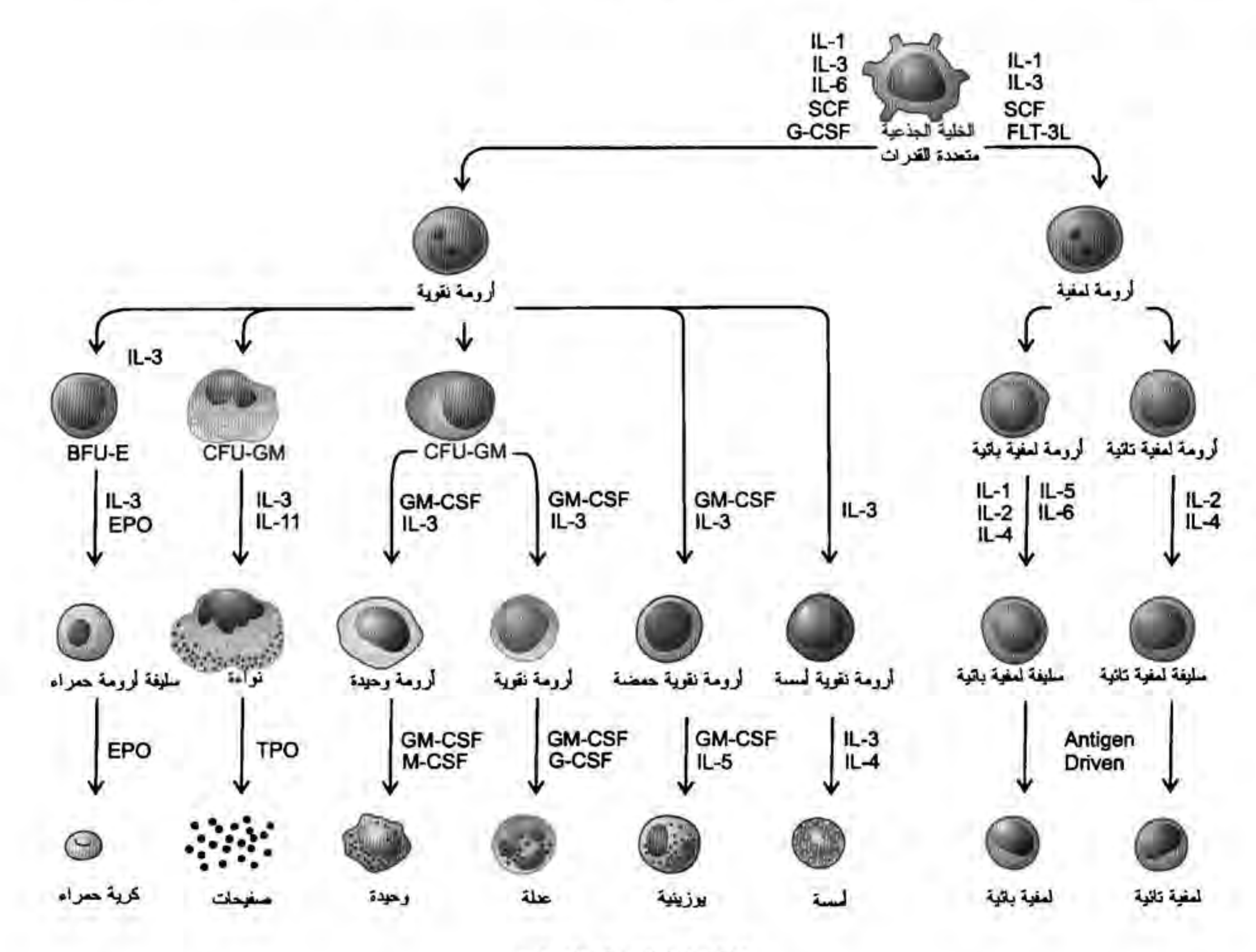
ب- العوامل المؤثرة في تطور الخلية الجذعية: يعتمد تطور الخلية الجذعية والتزامها بسلسلة معينة على فعالية عدد من عوامل النسخ transcription ، تقوم عوامل النسخ هذه بإيجاد برامج تعبير جيني نوعية لكل سلسلة من سلاسل الخلايا الدموية. تقوم عوامل النمو كالإريثروبويتين، والعامل الحاث لنمو مستعمرات العدلات والوحيداتGM-CSF والسيتوكينات مثل الانترلوكين -٣ (IL-3) و(IL- 6) بخلق وسط ملائم لاستمرار تكوين الدم بسماحها بالعيش أو منعها للموت الخلوي، يؤثر تعبير عوامل نسخ معينة وتركيزها في توجيه الخلية الجذعية إلى سلسلة خلوية معينة، وهناك خلال تطور الخلية الجذعية تداخل أدوار بين عوامل النسخ المنظمة ذات التأثير الإيجابي والعوامل ذات التأثير السلبي.

ثانياً- تكون الحمر erythropoiesis:

١- نظرة عامة: يحدث الفصل الأول لمكونات الدم الخلوية حين تمايز الخلايا النقوية والخلايا اللمفية (الشكل ١). تتمايز الخلية الطليعية النقوية المشتركة إلى خلايا تنتج سلسلة العدلات، والسلسلة الحمراء وسلسلة النواءات، حين الوصول إلى مرحلة كل نوع تصبح الخلية ذات قابلية محددة أكثر لتكوين خلايا الدم والانقسام.

٢- تطور السلسلة الحمراء:

أ- يبدأ تكوين الحمر عندما تصبح الخلية الطليعية النقوية المشتركة common myeloid progenitor ملتزمة بوحدة تكوين هبة الحمرburst- forming unit'erythrocyte (BFU-E)، ويتم تمييز هذه الوحدة بتقنيات الزرع بأنها خلية تعطي المنشأ خلال ١٤-١٦ يوماً لمستعمرات حمراوية عند الإنسان، تؤثر عوامل أخرى (مثل: GM-CSF، والثرومبوبويتين، وعامل الخلية الجذعية) في قابليتها للتكاثر.



الشكل (١) تكون كريات الدم

● (BFU-E) هي طليعة لوحدة إنشاء مستعمرات الحمر colony-forming unit erythrocyte (CFU-E) التي يمكنها توليد مستعمرات حمر بالزرع خلال ٦-٧ أيام بعد مرورها بـ (٣-٥) انقسامات.

● يبدأ الاعتماد على الإريثروبويتين للتطور إلى كريات ناضجة منذ نهاية مرحلة (BFU-E)، ويبقى عاملاً مهماً لتطور الخلايا الحمراوية في المراحل اللاحقة.

ب- يعتمد توصيف الطلائع الحمراوية على قابليتها لإنشاء مستعمرات في أجهزة الزرع، تطرأ تغيرات مورفولوجية خلال نضج الخلايا الحمر يمكن تعرّف هذه التغيرات بعدة مراحل هي:

● سليفة الأرومة الحمراء proerythroblast، هي أول سليفة حمراوية مميزة يمكن مشاهدتها.

● مرحلة الأرومة الحمراء المحبة للأساس basophilic erythroblast.

● مرحلة الأرومة الحمراء متعددة الاصطباغ polychromatic erythroblast.

● مرحلة الأرومة الحمراء سوية الاصطباغ orthochromatic erythroblast: وخلال هذه المرحلة يكتمل إنشاء الهيموغلوبين تماماً، وتبدأ النواة بالتكثيف.

● مرحلة الشبكية reticulocyte: وتعرف هذه المرحلة بخروج النواة من الخلية. تنضج الشبكية بعد بضعة أيام في الدوران متحولة إلى قرص مقعر الوجهين هو الكرية الحمراء.

إنشاء الهيموغلوبين hemoglobin synthesis:

١- يتكون معظم الكرية الحمراء من الهيموغلوبين، ويتضمن تكوين الهيموغلوبين إنتاج سلاسل الغلوبين وإنتاج البروتوبورفيرين (الهيم) بارتباطه بجزء الهيم.

٢- تقوم أكسجة النسج وتدخل هرمون الاريثروبويتين المنتج من قبل الكلية بالمحافظة على مستويات هيموغلوبين سوية، ويتفاعل الإريثروبويتين مع مستقبلات متنوعة خاصة على سطح طلائع الكريات الحمر.

٣- هناك جينات تنتج ٥ أنواع من الغلوبين ألفا وبيتا وغاما ودلتا وابسيلون، ويتم تنسيق عمل الجينات على نحو منظم، ويتم التعبير عنها في فترات محددة من التطور.

٤- من عمر شهرين من الحمل حتى الولادة يكون الخضاب F هو المسؤول الأكبر عن نقل الأكسجين.

٥- ومع نهاية فترة الحمل - في الحالة السوية - يبدأ إنتاج السلاسل B ومن ثم يتناقص تركيز الخضاب F.

٦- بعد الولادة يستمر تزايد الخضاب A، وبعد ثلاثين أسبوعاً من الولادة يهبط تركيز خضاب F الى ما دون ١٠٪.

ثالثاً- تطور العدلات development of neutrophils:

١- نظرة عامة: تتشابه الحمضات والأسسات والعدلات في أنها جميعاً كريات بيض تحوي حبيبات، وهي تتشارك مع الوحيدات في الخلية الطليعية لها، وجميعها مشتقة من الخلية الطليعية النقوية المشتركة (CMP).

٢- نضج العدلات في الشخص السوي: إن ظهور الحبيبات المهمة لوظيفة المعتدلات هو المحدد الرئيسي لمرحلة تطورها.

أ- CFU-GM هي الطليعة المشتركة للعدلات والوحيدات، ولابد من وجود IL-3 وGM-CSF لتطور CFU-GM.

ب- الأرومة النقوية، هي أول خلية يمكن تمييزها من هذه العائلة، توجد على نحو رئيسي في نقي العظم، يشاهد في هذه المرحلة وجود الحبيبات الأولية الحاوية على الليزوزيم lysozyme إضافة إلى بروتينات أخرى قاتلة للجراثيم، تمتاز هذه الخلية بقدرتها على الانقسام الذي يستمر حتى مرحلة الخلية النقوية myelocyte.

ج- تمتاز المرحلة اللاحقة وهي سليفة النقوية promyelocyte بظهور الحبيبات الأزورية azurophilic.

د- تتصف مرحلة الخلية النقوية myelocyte بظهور الحبيبات الثانوية الحاوية على الليزوزيم، والفوسفاتاز القلوية وبروتينات أخرى قاتلة للجراثيم.

هـ- في مرحلة خليفة النقوية metamyelocyte يتوقف الانقسام الخلوي تماماً، وتبدأ النواة بالتطوي، وتبدأ السيتوبلازما بأخذ لون العدلات الناضجة.

و- حين تنقسم النواة قسمين أو أكثر موصولة بخيط رفيع تدخل الخلية مرحلة المعتدلة neutrophil (عديدة أشكال النواة).

رابعاً- تكون الوحيدات monocytopoieses:

١- تكوّن وحدة تكوين مستعمرات العدلات والوحيدات أيضاً الخلية الطليعية لأرومة الوحيدات التي يتشكل عنها وحيدات ناضجة بالزرع.

٢- مراحل التطور:

أ- سليفة الوحيدة promonocyte: هي أبكر خلية يمكن تميزها من هذه العائلة، والوحيدات monocytes هي الخلية الناضجة من هذه العائلة.

تستطيع الوحيدات ابتلاع الجراثيم، وتحتوي حبيبات تساعد على قتلها، يؤثر M-CSF في بقيا الوحيدات وتمايزها.

ب- البالعات الكبار macrophages هي الشكل الموجود في النسج من الوحيدات.

خامساً- تطور الحمضات، الأسسات، الخلايا البدينة :development of eosinophils, basophiles and mast cells

تشتق أفراد هذه العائلة من الخلية الجذعية المشتركة، الخلية الطليعية النقوية المشتركة CMP التي تتمايز إلى خلايا حمضة وخلايا أسسة.

تتطلب المراحل الباكرة من الحمضات والأسسات وجود GM-CSFوIL3 وIL5 لتطورها ونموها وتمايزها.

سادساً- تكون النواءات megakaryocytopoiesis:

١- الخلية الطليعية النقوية المشتركة CMP هي الخلية الطليعية الباكرة، وهي **تتمايز** إلى وحدة تكوين هبة النواءات (BFu- Mk) التي تصبح أكثر تحديداً بالتطور إلى وحدة تشكيل مستعمرات النواءات (CFU-MK) حين يتوقف التكاثر فإن الخلايا الطليعية تصبح ملتزمة بأن تتحول الى نواءات. إن الخلية الطليعية الأولى التي تظهر واسمات صفيحية نوعية هي سليفة أرومة النواء promegakaryoblast ولكن لا يمكن تمييزها عيانياً.

٢- مراحل التطور: تتميز النواءة megakaryocyte بقدرتها على الانقسام الداخلي endomitosis أو قدرتها على انقسام النواة من دون انقسام السيتوبلازما، بحيث يتضاعف DNA في كل دورة انقسام.

يمكن تمييز ثلاث مراحل للنواءة بحسب نوعية السيتوبلازما وكميتها، وحجمها، والتفصص النووي وهي:

أ- أرومة النواءة.

ب- سليفة النواءة.

ج- النواءة megakaryocyte المكتملة النضج، وتمتاز بمظهرين شكليين:

- النواءة الناضجة الباكرة (وتشكل نحو ٥٠٪ من مجموع النواءات).
- المرحلة المتأخرة أو الثانوية وتتضمن إنتاج صفيحات ناضجة.

تنظيم إنتاج الصفيحات: يتم تنظيم إنتاج الصفيحات من قبل مجموعة من السيتوكينات والترومبوبويتين الذي يحث على تكاثر الخلايا الطليعية (الشكل ٢).

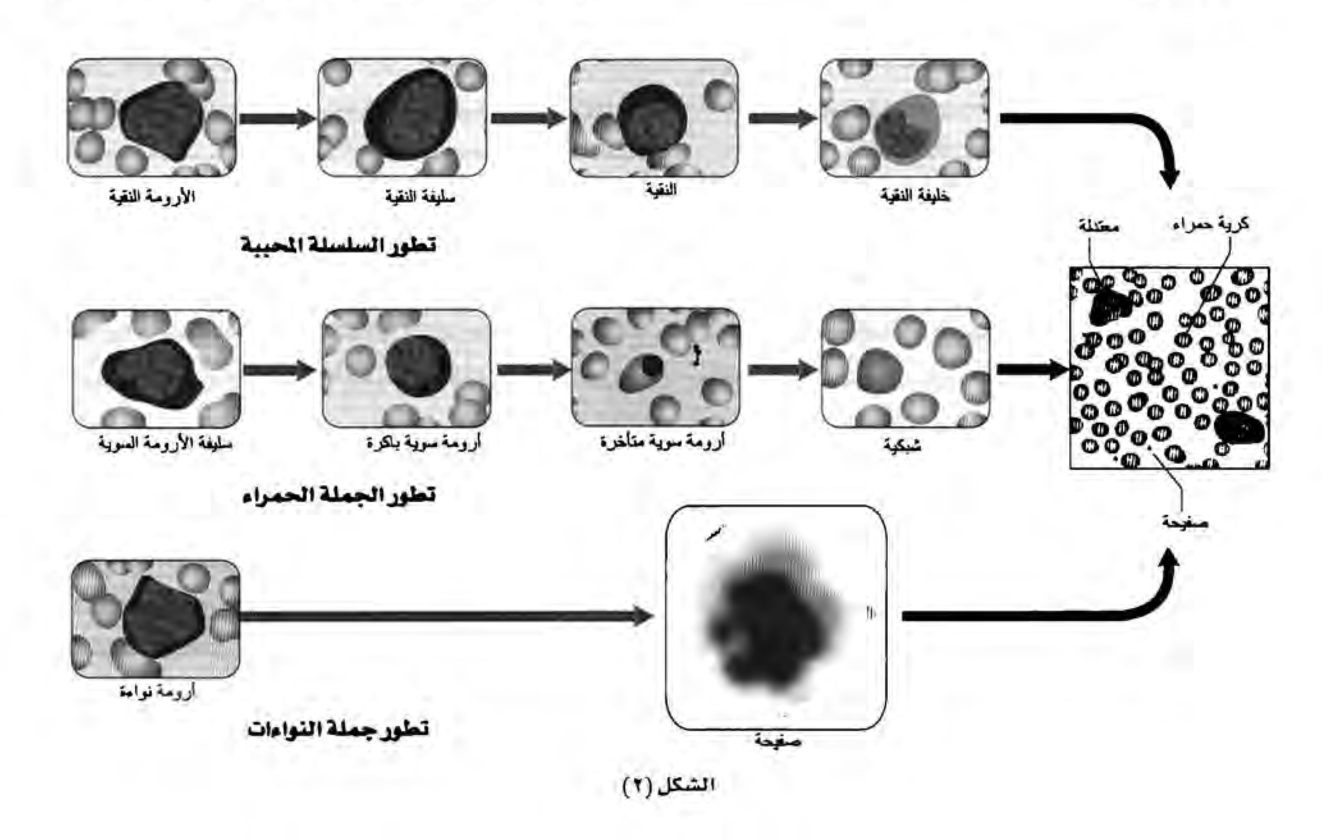
سابعاً- تكون اللمفاويات lymphopoiesis:

يبدأ تكوينها كفرع مبكر من الأرومة الدموية اللمفية، وهي مجموعة متنوعة من الخلايا التي تنشأ من خلية طليعية لمفية مشتركة common lymphoid progenitor في نقي العظم، يبدو أن لبعض الخلايا الجذعية فعالية نقوية - لمفية تائية، أو فعالية نقوية - لمفية بائية.

إن التطور مختلف لكل زمرة من اللمفاويات:

١- تطور اللمفاويات البائية B- cell:

- تنشأ اللمفاويات البائية في نقي العظم. تتدخل السيتوكينات المشتقة من سدى نقي العظم ومن التأثرات الخلوية في تطور اللمفاويات. إن ظهور الغلوبولينات المناعية



الشكل (٢)

على سطح الخلايا البائية مهم جداً لوظيفتها وهو يبدأ منذ مرحلة سليفة البائية.

● للإنترلوكين IL7 شأن أساسي في تطور الخلية البائية من مرحلة سليفة البائية Pro-B إلى مرحلة سابقة البائية Pre-B عن طريق حث التكاثر مباشرة.

● يرافق تطور الخلية البائية خلال نضجها حتى مرحلة سابقة B ظهور الغلوبولينات المناعية ظهوراً متزايداً على سطحها. يظهر IgM أولاً ثم يتلوه IgD وأخيراً IgG أو IgA.

● يحدث التمايز النهائي للخلايا البائية في الأعضاء اللمفاوية المحيطية (كالعقد اللمفية).

● تتميز حياة اللمفاوية البائية الناضجة بقدرتها على الانتقال من النسج إلى الدم وبالعكس.

● أخيراً تتمايز الخلايا البائية إلى خلايا بلازمية لديها القدرة على إنتاج الأضداد.

٢- تطور الخلايا التائية T- cell:

● يمر تطور الخلايا التائية بعدة مراحل:

أ- إن مرحلة تأثر الخلايا اللمفاوية مع السدى هي مرحلة مهمة لتطور اللمفاوية التائية في غدة التوتة thymus، تهاجر الخلايا الجذعية إلى التوتة وتبدأ بالنضج في منطقة القشرة تحت المحفظة.

ب- حين تنضج الخلايا التائية تهاجر نحو اللب، وتتصف مراحل تطورها بظهور بروتينات نوعية على سطح الخلية، وبظهور مستقبل الخلية التائية على سطحها كذلك.

ج- تتطور الخلية الطليعية المشتركة إلى خلايا انتهائية تعمل إما بصفة تائية سامة للخلايا cytotoxic وإما تائية مساعدة helper.

● خلال تطور الخلايا التائية: يمكن الاستعانة بقائمة من الأضداد التي تميز جزئيات على سطح الخلايا تدعى مجموعة التمايز (CD) cluster of differentiation، وقد أمكن تحديد الكثير من جزئيات CD، وترقيم الخلايا التائية بأرقام من ٢-٩.

وكما في تطور الخلايا البائية، فإن تطور الخلايا التائية وتمايزها يعتمد على IL9، IL7، IL2 و IL4.

الخلاصة: تكوين الدم منظم على نحو دقيق، تنشأ خلايا الدم من خلية جذعية مشتركة وتحت تأثير عوامل النسخ وعوامل النمو تصبح ملتزمة بتطوير نوع محدد من خلايا الدم.

الكيمياء الحيوية وفيزيولوجيا كريات الدم الحمر:

١- تكون الكريات الحمر: تشتق الكريات الحمر من الخلية الجذعية متعددة القدرات، ولذلك فإن الشذوذات الموروثة أو المكتسبة التي تصيب الخلايا الجذعية أو طلائع الخلايا النقوية قد ترافقها عيوب وظيفية أو كمية في أنواع مختلفة من خلايا الدم.

٢- الهيموغلوبين (خضاب الدم): بنيته ووظائفه:

أ- البنية (الشكل ٣):

(١)- **الهيموغلوبين** هو البروتين الأكثر وجوداً في الكريات الحمر، يتألف جزيء الهيموغلوبين من أربع سلاسل غلوبين ويرتبط كل جزيء غلوبين بشطر هيم يحوي الحديد.

تشتق سلسلتا غلوبين من الموضع A غلوبين على الصبغي ١٦، وتشتق سلسلتا الغلوبين الباقيتان من موضع B غلوبين على الصبغي ١١.

يتم إنشاء سلاسل غلوبين مختلفة خلال الحياة الجنينية وبعد الولادة، ويمكن تمييز جزيئات الهيموغلوبين الحاوية على سلاسل مختلفة من الغلوبين بعضها من بعض بإجراء الرحلان الكهربائي.

(٢)- **الخضاب الجنيني F: fetal Hb**: يحتوي على سلسلتين ألفا غلوبين وسلسلتين غاما غلوبين، وهو الخضاب المسيطر خلال المراحل المتأخرة من الحمل.

● يتثبط تعبير الغلوبين غاما حول الولادة. ويصبح الغلوبين بيتا هو المسيطر بعد الولادة في البالغين، على الرغم من استمرار إنتاج كميات قليلة جداً من غاما غلوبين ودلتا غلوبين.

● يشكل الهيموغلوبين A المكون من سلسلتين ألفا غلوبين وسلسلتين بيتا غلوبين أكثر من ٩٥٪ من هيموجلوبين الكريات الحمر في البالغ.

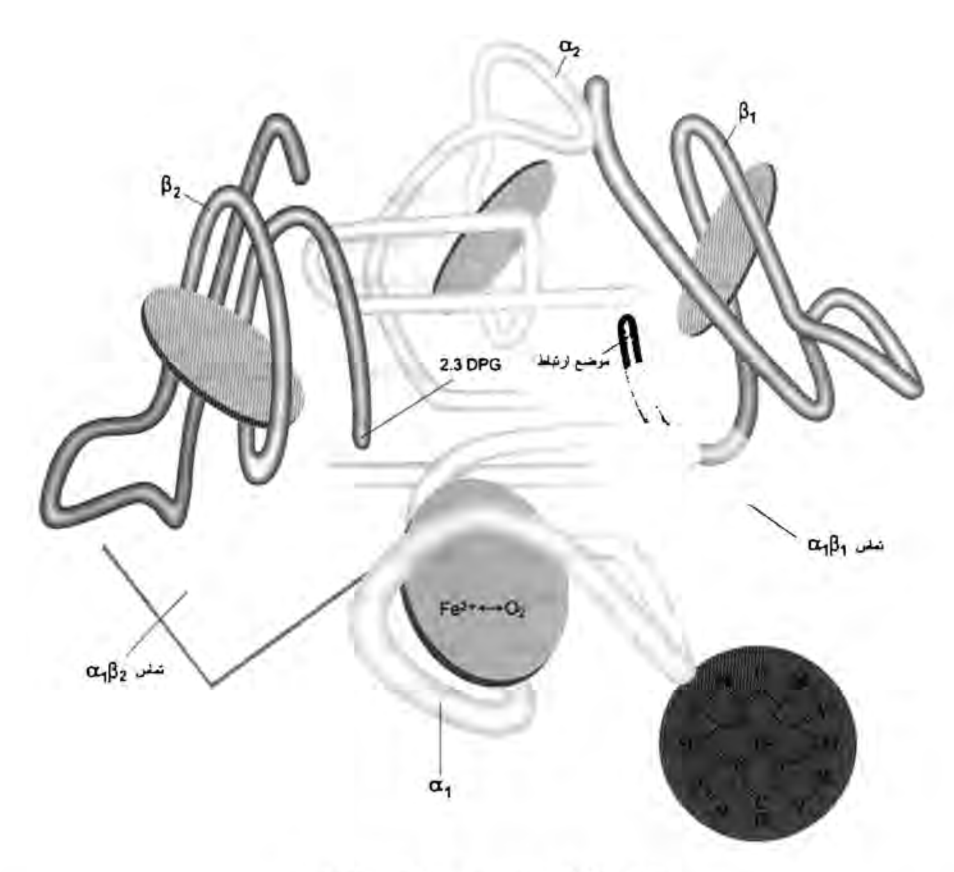
● يتكون الهيموغلوبين A2 من سلسلتين ألفا وسلسلتين دلتا.

(٣)- تؤدي **الطفرات الجينية** التي تصيب السلسلة ألفا غلوبين أو السلسلة بيتا غلوبين إلى ظهور هيموغلوبين شاذ (اعتلال الهيموغلوبين) مع اختلاف تركيب السلسلة من الحموض الأمينية واختلاف نمط رحلان الهيموغلوبين. قد تكون الخصائص الفيزيولوجية للهيموغلوبين الناتج مختلفة تماماً عن الهيموغلوبين السوي.

(٤)- هناك **شكل آخر** للطفرات الجينية يتصف بنقص كمي في إنتاج سلاسل الغلوبين A أو B كما في التالاسيميا.

ب - الوظيفة function:

(١)- يقوم الهيموغلوبين بدور فيزيولوجي عظيم هو **نقل الأكسجين من الرئتين إلى النسج**. يرتبط الأكسجين



الشكل (٣) شكل ترسيمي لبنية الخضاب

بالهيموغلوبين في الوسط الغني بالأكسجين في السرير الشعري السنخي ويفترق عن الهيموغلوبين في الوسط الفقير نسبياً بالأكسجين في السرير الشعري للنسج. يتم تسهيل حمل الأكسجين وإفراغه عن طريق تغيرات شكلية في جزيء الهيموغلوبين تغير من ألفته للأكسجين.

(٢)- غشاء الكرية الحمراء red cell membrane: تبدو الكرية الحمراء الناضجة بشكل قرص مقعر الوجهين، وحين ينظر إليها من الأعلى في لطاخة دم محيطية تظهر فيها منطقة شحوب مركزي سببها تقارب السطوح الغشائية العليا والسفلى للكرية الحمراء على نحو كبير، يتم تكيف شكل الكريات الحمر لتسهيل عبورها خلال السرير الوعائي الشعري الضيق جداً وأشباه الجيوب الطحالية.

تكون الكريات الحمر الشابة والسليمة قادرة على تغيير شكلها والعودة إلى الشكل الأصلي بسرعة بعد عبور السرير الشعري. تصبح الكريات الحمر أكثر صلابة وأقل قدرة على تغيير شكلها مع تقدم عمرها، مما يؤدي إلى شيخوخة الكريات الحمر، ويقوم الطحال بإزالتها من الدوران. إن متوسط عمر الكريات الحمر ١٢٠ يوماً.

يتكون هيكل الكرية الحمراء من شبكة معقدة من **البروتينات البنيوية**، أهم هذه البروتينات **هي**: السبكترين spectrin والأنكيرين ankyrin وband3. يرافق العوز الخلقي الكمي أو الوظيفي لأي من هذه البروتينات شذوذات شكلية في الكريات الحمر (تكور الكريات أو الكريات المتطاولة) وقصر عمر الكريات الحمر بسبب الانحلال.

- يتم تنظيم حجم الكريات الحمر ومحتواها من الشوارد على نحو فاعل عن طريق مضخات معتمدة على الطاقة. تعتمد هذه المضخات على مصدر ثابت من الـ ATP يتولد من تحلل السكر داخل الكريات الحمر، يترافق خلل توليد ATP مع نقص حجم الكرية وزيادة صلابتها ونقص عمرها.

بنية نقي العظم:

يحتل نقي العظم الفراغات بين الترابيق trabecula في العظم التربيقي، ويحتوي طيفاً من طلائع الخلايا المكونة للدم غير الناضجة وبركة تخزين من الخلايا الناضجة ليتم تحريرها في أوقات الحاجة إليها.

يوفر نقي العظم وسطاً مناسباً لنمو الخلايا الجذعية وتطورها حيث تتآثر الخلايا المكونة للدم على نحو وثيق مع لحمة النسيج الضام المكونة من الخلايا الشبكية والبالعات والخلايا الشحمية والأوعية الدموية والألياف العصبية.

للنقي الطبيعي تنظيم خاص (الشكل ٤)، إذ تتوضع أعشاش من طلائع الكريات الحمر حول خلية بالعة مركزية هي التي تقوم بتزويد هذه الطلائع بالحديد وتقوم ببلعمة النوى المنبثقة منها. تكون طلائع الكريات البيض متوضعة بشكل عناقيد محاذية للترابيق العظمية، حيث تهاجر الخلايا الناضجة من الفراغات النقوية إلى الجيوب الوعائية.

عوامل النمو المكونة للدم والسيتوكينات الخلوية:

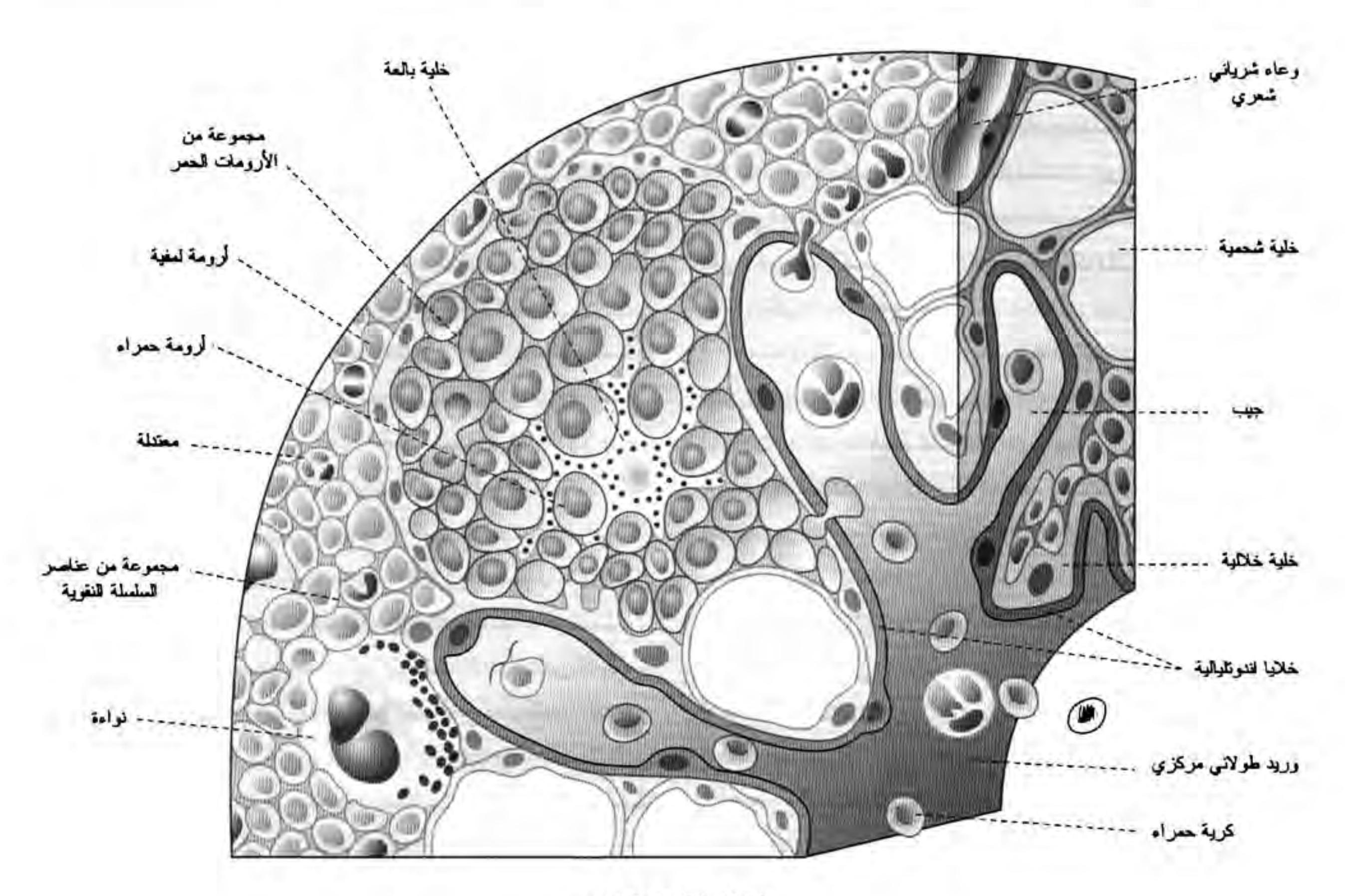
معظم عوامل النمو المكونة للدم هي هرمونات بروتينية سكرية تقوم بتنظيم تكاثر طلائع الخلايا المكونة للدم وتمايزها، وذلك عن طريق تفعيل مستقبلات خاصة موجودة على الخلايا المستهدفة، تتمتع هذه العوامل بخواص مشتركة وتؤثر في مراحل مختلفة من عملية تكون الدم.

تعد الخلايا التائية والوحيدات (والبلاعم) والخلايا السدوية stromal المصادر الرئيسة لتشكيل عوامل النمو هذه ما عدا الإريثروبويتين الذي يصنع ٩٠٪ منه في الكلية، والثرومبوبويتين الذي تقوم الكبد بتصنيعه على نحو رئيس.

تقوم المستضدات أو الذيفانات الداخلية بتفعيل الخلايا التائية أو البلاعم لتقوم بدورها بتحرير الانترلوكين ١ (IL-1) وعامل نخر الورم TNF، وهذه بدورها تنبه الخلايا الأخرى كالخلايا البطانية والأرومات الليفية والخلايا التائية والبلاعم لإنتاج عوامل النمو المختلفة مثل GM-CSF والعامل المنبه لمستعمرة المحببة G-CSF، والعامل المنبه لمستعمرة الوحيدات M- CSF والانترلوكين-٦ (IL-6) وعوامل نمو أخرى تعمل جميعاً في شبكة متفاعلة.

والشيء المميز في تأثير عوامل النمو هو التآزر في التأثير على نحو يشترك فيه اثنان أو أكثر منها في تنبيه تكاثر خلايا معينة أو تمايزها.

تحافظ هذه العوامل مجتمعة على جميعة pool من الخلايا الجذعية والسليفات المكونة للدم والتي تتأثر في مراحل لاحقة بالعوامل الفاعلة الأخرى لكي يتم إحداث زيادة في إنتاج نوع معين من السلالات الخلوية بحيث تلبي احتياجات الجسم، كما في حالة العدوى أو النزف أو قلة الصفيحات.



الشكل (٤) بنية النقي

إن عوامل النمو هذه إضافة لما لها من شأن في تكاثر الخلايا فإنها أيضاً تنبه عملية التمايز الخلوي والنضوج وتمنع حدوث الاستماتة الخلوية apoptosis، وتؤثر في وظيفة الخلايا الناضجة.

اللطاخة المحيطية:

هي إجراء تشخيصي فعال وغير مكلف، تفيد المعلومات التي تُجنى منها (إضافة إلى القصة المرضية والفحص السريري) في الوصول إلى تشخيص العديد من الأمراض الدموية.

١- الكريات الحمر:

يعادل قياسها نواة اللمفاوية ويبلغ نحو ٨ مكرومتر. يسمى اختلاف أحجام الكريات الحمر anisocytosis واختلاف أشكالها poikilocytosis.

شذوذات الكريات الحمر:

• **الكريات الحمر صغيرة الحجم:** (حجم الكريات < ٧ مكرون) يتضمن التشخيص التفريقي: فقر الدم بعوز الحديد، وفقر الدم المرافق للمرض المزمن، والتلاسيميا، وفقر الدم الأرومي الحديدي.

تكون الخلايا عادة ناقصة الصباغ وذات مركز شاحب واسع.

• **الكريات الكبيرة الحجم:** حجم الكريات > ٨ مكرون. تشاهد في المرض الكبدي، والكحولية، وفقر الدم اللا تنسجي، وخلل التنسج النقوي.

تكون الكريات كبيرة بيضاوية في حالات فقر الدم عرطل الأرومات megaloblastic (عوز B12، عوز الحمض الفولي).

• **الشبكيات** هي كريات حمر كبيرة غير ناضجة.

تنجم الخلايا المنشقة وخلايا الخوذة helmet cellsوالخلايا المجزأة عن تحطم الخلايا الآلي (الميكانيكي) في الدوران الشعري من قبل خيوط الفيبرين أو بسبب دسامات قلب صنعية.

يتضمن **التشخيص التفريقي:** التخثر المنتشر داخل الأوعية، ومتلازمة HELLP (انحلال دم، ارتفاع أنزيمات الكبد مع نقص صفيحات)، وفرط الضغط الشرياني الخبيث.

• **الخلايا الشائكة echinocytes:** خلايا ذات استطالات سيتوبلازمية قصيرة، قد تنجم عن سوء تحضير الشريحة، أو تشاهد في القصور الكلوي واليوريميا.

• **الخلايا المهمازية acanthocytes أو spur:** خلايا ذات استطالات متفاوتة الطول، تشاهد في المرض الكبدي.

• **الخلايا المعضوضة bite cells:** (اقتلاع نصف دائرة من الكرية الحمراء)، تنجم عن البالعات الطحالية التي تزيل جسيمات هانيز الحاوية على خضاب مرجع، تشاهد في فقر الدم الناجم عن عوز G6PD.

• **الكريات المكورة spherocytes:** (خلايا مستديرة كثيفة، مع غياب الشحوب المركزي). تشاهد في فقر الدم الانحلالي المناعي وداء فرط الكريات المكورة الوراثي.

• **الخلايا المنجلية sickle cells:** تنجم عن بلمرة الخضاب S في داء الخلايا المنجلية وليس في حالة الخلة المنجلية.

• **الخلايا الهدفية target cells:** هي خلايا يشاهد فيها الخضاب في مركز الخلية محاطاً بحلقة شاحبة تشبه بؤبؤ العين، تنجم عن زيادة redundancy الغشاء الخلوي. تشاهد في المرض الكبدي، وبعد استئصال الطحال، واعتلالات الخضاب، والتلاسيميا.

• **الخلايا الدمعية tear drops:** تشاهد في تليف النقي، وحالات فقر الدم الناجم عن ارتشاح النقي.

• **الخلايا الإهليلجية:** تنجم عن شذوذ في غشاء الخلية، تشاهد في داء الكريات الإهليلجية elliptocytosis الوراثي.

• **جسيمات هاول جولي Howell-Jolly:** (مكتنفات هيولية وحيدة صغيرة أرجوانية) تمثل بقايا DNA نووي، تشاهد بعد استئصال الطحال، أو غياب وظيفة الطحال.

• **الترقط الأساسي basophilic stippling:** (مكتنفات أرجوانية قاتمة، متعددة عادة) هي RNA مترسب، تشاهد في التسمم بالرصاص، وفي التالاسيميا.

• **الكريات الحمر المنواة nucleated red cells:** لا تشاهد في الحالات السوية في الدم المحيطي. تشاهد في انحلالات الدم الشديدة، ونقص الأكسجة، وتليف النقي وارتشاح النقي.

• **جسيمات هاينز Heinz bodies:** (مكتنفات تكشف فقط حين التلوين بزرقة الكريزيل) هي خضاب مرجع، تشاهد في G6PD.

• **الطفيليات:** قد يشاهد طفيلي الملاريا.

• **جسيمات بابنهيمر Pappenheimer:** (جسيمات زرق قاتمة)، حبيبات تحوي الحديد تشاهد في فقر دم الأرومات الحديدية.

• **حادثة نضيدة rouleaux:** (تجمع الكريات الحمر على شكل قطع عملة معدنية مصفوفة)، تحدث بسبب غياب الشحنة الكهربائية الساكنة التي تنفر الكريات الحمر بعضها من بعض بسبب تغليفها ببارابروتين paraprotein شاذ كما في الورم النقوي المتعدد.

• **وجود عناصر فتية بيضاء وحمراء:** (كريات دمعية، وكريات حمر منواة وكريات بيض فتية) تشاهد في تليف

النقي وارتشاح النقي.

٢- الصفيحات:

تبدو بشكل قطع هيولية بنفسجية تحتوي حبيبات حمراً/ زرقاً، يبلغ قطر الصفيحة ١-٢ مكرون، تمثل الصفيحات كبيرة الحجم استجابة متسارعة للنقي، قد ترافقها زيادة تحطم الصفيحات كما في فرفرية قلة الصفيحات مجهولة السبب ITP.

يمكن تقدير عدد الصفيحات خلال قراءة اللطاخة المحيطية بأن تُعد الصفيحات في كل ساحة بالتكبير الكبير ويضرب بـ٢٠ ألفاً فيكون الناتج هو العدد التقريبي للصفيحات في كل مكرو ليتر، وبطريقة أخرى يجب وجود صفيحة لكل ١٠-٢٠ كرية حمراء.

يشاهد نقص الصفيحات الكاذب بسبب تجمع الصفيحات في عينات الدم المسحوبة بوجود (EDTA)، ويمكن تجنب هذه الظاهرة باستعمال السيترات كمانع تخثر.

٣- الكريات البيض:

في الحالة السوية تشاهد العدلات، واللمفاويات، والحمضات، والوحيدات، والأسسات.

ووجود خلايا غير ناضجة نقوية أو لمفاوية أمر غير طبيعي.

• **العدلات:** تحتوي نواها ٣-٤ فصوص، هيولاها محببة تحتوي العدلات زائدة التفصص أكثر من ٥ فصوص وهي تشاهد في فقر الدم ضخم الكريات. قد تشير زيادة وضوح الحبيبات الهيولية إلى وجود خمج جهازي أو معالجة بحاثات النمو (ويدعى التحبب السمي toxic granulation).

يمكن مشاهدة العدلات والعدلة الشريطية band في الدم المحيطي فقط في الحالة السوية، قد توجد خلائف النقوية والنقوية في حالات الحمل، والأخماج، والارتكاس الابيضاضي.

ووجود أشكال أقل نضجاً في الدم المحيطي قد يشير إلى وجود خباثة دموية.

• **اللمفاويات:** تحتوي نواة مكتنزة وهيولى قليلة زرقاء بشكل الخاتم، تشاهد اللمفاويات اللانموذجية (أو الارتكاسية) في الأخماج الفيروسية، وهي تحتوي هيولى مرنة ممتدة قد تغطي الكريات الحمر المحيطة بها.

• **الحمضات:** خلايا كبيرة تحتوي حبيبات كبيرة حمراء/ برتقالية ونواة ذات فصين. يزداد عددها في حالات الأخماج الطفيلية والاضطرابات الأرجية.

• **الوحيدات monocyes:** هي أكبر نوع من الكريات البيض، تمتاز باحتواء هيولاها حبيبات زرقاً قاتمة (سوداء)، يزداد عددها في آفات النقي التكاثرية chronic myelocytic (CML) leukemia.

شذوذات الكريات البيض:

• **شذوذ بلغريهوت Pelger Huet:** (وفيه تكون نواها ذات فصين موصولين بخيط رفيع مع نقص تحبب)، تشاهد في خلل تنسج النقي.

• **فرط تفصص العدلات:** تتألف النواة من أكثر من ٥ فصوص، تشاهد في عوز الفيتامين B12 أو الفولات.

• **الأرومات النقوية أو اللمفاوية:** هي خلايا كبيرة تحوي نوى كبيرة ونويات بارزة تشاهد في الابيضاض الحاد.

• **عصيات أور:** (حبيبات متجمعة بشكل عصية داخل هيولى الأرومة)، وهي واسمة للابيضاض النقوي الحاد.

• **الخلايا المشعرة hairy cells:** خلايا لمفاوية ذات حواف غير منتظمة، تشاهد في ابيضاض الدم بالخلايا المشعرة.

• **خلايا سيزاري:** خلايا لمفاوية لا نموذجية ذات نوى ملفلفة تشاهد في اللمفوما التائية الجلدية.

دراسة نقي العظم:

يتطلب تشخيص مرحلة معظم الأورام الدموية وتحديدها دراسة نقي العظم. الموضع المفضل لإجراء خزعة العظم هو الشوك الحرقفي الخلفي العلوي. يمكن إجراء الخزعة تحت التخدير الموضعي وقد نحتاج إلى تهدئة بعض المرضى القلقين. تستعمل إبرة جامشيدي في معظم الحالات لإجراء كل من الخزعة والبزل.

كما يمكن سحب كمية أخرى من عناصر النقي لإجراء التنميط الخلوي المناعي والدراسة الجينية والزراعة. يكون البزل في بعض الحالات جافاً بسبب خطأ تقني أو بسبب وجود تليف نقي، وفي مثل هذه الحالات تُفحص الطبعة المجراة من ملامسة الخزعة للشرائح الزجاجية.

فحص نقي العظم bone marrow exam: يفحص نقي العظم أولاً **تحت التكبير المنخفض**، يتم فيه تكوين انطباع عن الخلوية الكلية للنقي ومسح أولي لأي تجمعات خلوية شاذة أو تكتلات من الخلايا، وتقييم وجود حبيبات النقي أو غيابها. تشاهد النواءات عادة بالتكبير المنخفض على شكل خلايا كبيرة متعددة النوى.

يجب تقدير خلوية النقي بمشاهدة نسبة الخلايا الشحمية إلى الخلايا المكونة للدم. تكون الخلوية سوية إذا كانت النسبة ما بين ٣٠-٦٠٪ وتنخفض مع تقدم العمر، ويمكن تقدير الخلوية على نحو أكثر مصداقية من خلال دراسة خزعة العظم نظراً لإمكانية تمدد النقي بالدم المحيطي.

تشاهد زيادة خلوية النقي في الخباثات الدموية. في حين يكون نقص الخلوية من مظاهر فقر الدم اللاتنسجي أو بعد معالجة شعاعية.

تقدر **النسبة M/E** أيضاً **بالتكبير الصغير** وهي عادة ٣-١/٤. تزداد هذه النسبة في chronic myelocytic leukemia (CML) خاصة بسبب زيادة طلائع المعتدلات وفي مرض لا تنسج الحمر الصرف بسبب نقص طلائع السلسلة الحمراء، وتنقص النسبة M/E في الأمراض الانحلالية حيث تزداد طلائع الجملة الحمراء، كما تنقص بسبب نقص تصنيع المعتدلات التالي لمعالجة كيميائية أو دوائية أخرى مثبطة.

تحت التكبير الكبير: تشاهد مراحل تطور خلايا السلسلة النقوية بدءاً من الأرومة ثم سليفة النقوية - النقوية - خليفة النقوية - العدلة الشريطية - العدلة الناضجة. عندما تنضج هذه الخلايا يتكثف الكروماتين النووي مع تناقص نسبة النواة إلى الهيولى وتتطور الحبيبات تدريجياً داخل الهيولى.

طلائع السلسلة الحمراء: تتطور من سليفة الأرومة الحمراء.

بعض التغيرات المشاهدة في نقي العظم:

- **الابيضاض الحاد:** وجود أرومات بنسبة > ٢٠٪ أو خلايا غير ناضجة في نقي العظم يثبت تشخيص الابيضاض الحاد، وتصنف الابيضاضات إلى نقوية أو لمفاوية. وهي تصنف مورفولوجياً بحسب تصنيف FAB، فيصنف الابيضاض اللمفاوي الحاد إلى L1 -L2- L3 ويصنف الابيضاض النقوي الحاد من M0 إلى M7.
- **متلازمات عسر تنسج النقي myelodysplasia syndrome:** تتصف بوجود خلايا غير ناضجة من السلسلة الحمراء، مع غياب التوافق بين نضج النوى ونضج الهيولى، يلاحظ نقص تفصص العدلات الناضجة (خلايا بلغر يهوت)، كما يبدي تلوين الهيموزيدرين وجود أرومات حديدية خاتمية وحلقية.
- **ابيضاض الدم النقوي المزمن chronic myelocytic leukemia:** يكون النقي مفرط الخلوية مع زيادة نسبة M/E، وتكون الأرومات بنسبة أقل من ٥٪، ويلاحظ في النقي سيطرة النقويات وخليفات النقوية والعدلات الناضجة.
- **ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن chronic lymphocytic leukemia:** النقي زائد الخلوية، مع وجود لمفاويات ناضجة صغيرة مدورة ذات هيولى قليلة.
- **تليف النقي:** النقي جاف غالباً، وتبدي الخزعة وجود الارتشاح بألياف الكولاجين والنسيج الليفي.
- **كثرة الكريات الحمر الحقيقي:** يتميز بفرط نشاط شامل للنقي.
- **الورم النقوي المتعدد multiple myeloma:** النقي مرتشح بعدد كبير من الخلايا البلازمية الشاذة، وغالباً غير الناضجة، نواتها جانبية وتحتوي كروماتين موزعاً بشكل دولاب العجلة.
- **داء والدنستروم:** النقي مرتشح بلمفيات شبيهة بالبلازمية، تشبه اللمفاويات الصغيرة ولكن هيولاها أغزر ونواها جانبية.
- **فقر دم ضخم الأرومات megaloblastic:** النقي زائد الخلوية، تشاهد أرومات حمراء ضخمة غزيرة الكروماتين، كما تشاهد خلائف النقوية العملاقة، هناك عدم توافق بين نضج الهيولى ونضج النواة.
- **أدواء الخزن:** تشاهد بالعات كبيرة تتراكم فيها السيريبروزيدات cerebroside في داء غوشر، وأما في داء نيمان بيك فتبدو البالعات بمنظر رغوي بسبب ما تحويه من السفنغوميلين sphingomyelin.

مقاربة المريض الدموي

فيصل أبو النعاج

أمراض الدم من أكثر الاختصاصات التي تتطور بسرعة فائقة، وهي تشمل مجموعة كبيرة من الأمراض يصعب على الطبيب الممارس أو المختص أن يلم بكل جوانبها، فهناك أمراض وراثية وأخرى مكتسبة وأمراض سليمة وأخرى خبيثة. ومن أجل سهولة مقاربة المريض الدموي **تصنف الأمراض الدموية في أربعة أقسام رئيسية:**

- فاقات الدم.
- الاضطرابات النزفية.
- اضطرابات النقي التكاثرية وعسرات تصنع النقي.
- الخباثات الدموية.

ويُكتفى في البحث في القسمين الأولين وهو مقاربة المريض الدموي المصاب بفاقة الدم أو فقر الدم وقد أفردت أبحاث خاصة للقسمين الآخرين:

أولاً- فقر الدم:

هو نقص مقدار الخضاب في الدم المحيطي وقد يكون خفيفاً أو متوسطاً أو شديداً.

والسؤال الأول الذي يجب الإجابة عنه: هل المريض مصاب بفقر دم، وهل لدى المريض أعراض وعلامات توجه نحو الإصابة بفقر الدم؟

أهم الأعراض التي يراجع من أجلها المريض هي:

الوهن العام والتعب والضعف والزلة التنفسية والشحوب. وينتبه أن هذه الأعراض قد تشاهد في أمراض أخرى وأن الشحوب قد لا يشاهد عند ذوي البشرة السمراء (السوداء)، وقد يكون ناجماً عن أسباب أخرى (الخوف مثلاً). يكون الشحوب واضحاً في الجلد والأغشية المخاطية ولاسيما الملتحمة وغشاء باطن الفم وسرير الأظفار والراحتين.

السؤال الثاني: ما هو نوع فقر الدم؟ ويكون الجواب بعد معرفة القيم المطلقة للكريات الحمر (المشعرات الكروية) وفحص اللطاخة الدموية المحيطية.

المشعرات الكروية:

١- حجم الكرية الحمراء الوسطي mean cell volume (MCV) الطبيعي من ٧٧-٩٣ FL.

٢- مقدار الخضاب داخل الكريه mean cell hemoglobin (MCH) الطبيعي من ٢٧-٣٢ PG.

٣- تركيز الخضاب الوسطي في الكرية mean cell hemoglobin concentration (MCHC) الطبيعي ٣١-٣٥ G/DL.

٤- سعة انتشار الكريات الحمر red cell distribution width (RDW).

وتعطي دراسة اللطاخة الدموية المعلومات التالية:

١- حجم الكريات الحمر: سوية أو كبيرة أو صغيرة.

٢- شكل الكريات الحمر: سوية أو مكورة أو بيضاوية.

٣- تركيز الخضاب داخل الكرية: عادي أو ناقص.

٤- الكريات الحمر غير الناضجة: كريات حمر منواة.

٥- الأجسام الاندخالية: أجسام هاول جولي، أجسام بابنهايمر.

٦- ترتيب الكريات الحمر: صف الدنانير.

٧- عدد الكريات البيض: سوي أو ناقص أو زائد.

٨- الأشكال الشاذة: وجود عناصر غير ناضجة بأشكالها المختلفة.

٩- عدد الصفيحات: سوي أو ناقص أو زائد أو وجود أشكال مختلفة.

السؤال الثالث: ما هو سبب فقر الدم ويكون الجواب بالاستناد إلى:

١- شكوى المريض.

٢- الموجودات السريرية.

٣- الفحوص الدموية.

٤- بعض الاستقصاءات الأخرى.

شكاية المريض والموجودات السريرية:

تبرز هنا أهمية أخذ قصة مرضية دقيقة فيسأل المريض عن بدء الأعراض والعلامات:

١- البدء الحاد:

بدء ظهور الأعراض خلال أيام أو أسابيع يشير إلى: وجود نزف حاد، أو انحلال دم، أو وجود آفة خبيثة حادة.

أ- النزف الحاد: حين وجود النزف يبحث عن سببه فقد يكون ناتجاً من:

- سبب هضمي (قرحة نازفة أو سرطان أو بواسير أو دوالي مريء).
- سبب رحمي (دورة طمثية غزيرة أو ورم ليفي).
- أسباب أخرى: رعاف أو نزف اللثة أو نزوف الجلد (فرفريات وكدمات).

ب- العلامات الانحلالية: تصنف فاقات الدم الانحلالية في مجموعتين كبيرتين:

انحلال ينجم عن خلل داخل الكريات الحمر intracorpuscular، وانحلال ينجم عن خلل خارج الكريات الحمر extracorpuscular.

(١)- أسباب الانحلال داخل الكريات قد تكون:

× الخلقية congenital وهي تشمل:

- شذوذات غشاء الكرية (كريات مكورة أو إهليلجية أو مشقوقة).
- شذوذات الخضاب (فقر دم منجلي، تلاسيميا).
- شذوذات الإنزيمات -G.6.P.D- بيروفات كيناز.

× المكتسبة acquired من أهم أسبابها:

- بيلة الخضاب الليلية الانتيابية paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH).
- بيلة الخضاب البردية الانتيابية paroxysmal cold hemoglobinuria (PCH).
- داء الراصات الباردة (CHAD).

(٢)- الانحلال بسبب خارج الكريات الحمر: يكون **مكتسباً** مثل:

- انحلال مناعي ذاتي ويتصف بوجود أجسام ضدية حارة أو باردة.
- انحلال غير مناعي (دوائي أو أخماج أو حروق أو تسمم بالرصاص أو ميكانيكي).

ويقرر وجود فقر الدم الانحلالي استناداً إلى المعطيات التالية:

(أ)- وجود علامات تدل على تخرب الخضاب مثل:

- زيادة البيليروبين غير المباشر ولا تتناسب الأرقام دوماً مع درجة فقر الدم، وغياب اليرقان لا ينفي وجود آفة دموية انحلالية.
- انخفاض الهابتوغلوبين في المصورة.
- زيادة نازعة هدروجين اللاكتات LDH.
- زيادة اليوروبيليونوجين في البول.
- زيادة اليوروبيليونوجين في البراز.

(ب)- وجود علامات تدل على تخرب الكريات الحمر مثل:

- تغير شكل الكريات الحمر في اللطاخة المحيطية (تكور الكريات الحمر).
- وجود جسيمات هاينز.
- وجود الكريات الحمر المجزأة.

(ج)- وجود علامات تدل على ترمم النقي:

- زيادة عدد الشبكيات.
- كريات حمر كبيرة macrocytes في اللطاخة الدموية.
- فرط تنسج السلسلة الحمراء في النقي erythroid hyperplasia.
- التبدلات الشعاعية في الهيكل العظمي.

٢- البدء التدريجي:

وتفيد هنا القصة المرضية والسوابق العائلية، فالقصور الكلوي المزمن مثلاً سبب شائع لفقر الدم، ووجود الأعراض العصبية كالخدر والنمل في الأطراف وحس الحرق في اللسان يوجه نحو الإصابة بفقر الدم بعوز فيتامين B12، وظهور كدمات أو فرفريات في الجلد والأغشية المخاطية يشير إلى آفة نزفية قد تكون سبباً لفقر الدم. كما أن الآلام العظمية المعممة قد تكون ناجمة عن ارتشاحات نقوية (ورم نقوي عديد أو ابيضاض دم).

إن قصة تناول أدوية واحتمال وجود نزف هضمي خفي أمر مهم، وإن التعرض لمواد كيميائية في العمل أو المنزل أو التعرض للأشعة والوجبات الغذائية الناقصة في مختلف الأعمار والوضع الاجتماعي والعادات الاجتماعية (الكحولية) من الأسباب المهمة لفقر الدم.

وأخيراً القصة العائلية التي يجب أن تؤخذ بدقة لأنها قد توجه نحو بعض الأمراض الوراثية (فقر دم منجلي، تلاسيميا).

بعد معرفة ما سبق يجب الانتقال إلى الفحص السريري فحصاً كاملاً يشمل الجلد والأظفار والملتحمة والفم والأطراف والعقد اللمفاوية المحيطية في الرقبة وتحت الإبط والمغبن ثم فحص البطن لتحري وجود ضخامات حشوية (طحال أو كبد)، كما تتحرى الآفات النازفة على الجلد والأغشية المخاطية.

يتم التشخيص وفق معطيات القصة المرضية والفحص السريري واللطاخة الدموية والفحوص الدموية الأخرى الضرورية لحالة كل مريض فمثلاً:

أ- تطلب الفحوص الدموية المنوالية: تعداد عام للكريات CBS، وسرعة التثفل لكل المرضى الدمويين.

ب- تطلب معايرة الحديد والسعة الرابطة للحديد TIBC والفريتين ferritin حين الشك بوجود فقر الدم صغير الكريات ناقص الصباغ.

ج- تطلب معايرة فيتامين B12 أو الفولات حين الشك بوجود فقر دم كبير الكريات (ضخم الأرومات).

د- يطلب عيار البيليروبين الكلي والمباشر واللامباشر والشبكيات واختبار كومبس المباشر واللامباشر ونازعة هدروجين اللاكتات LDH حين الشك بوجود فاقة دموية انحلالية.

هـ- تطلب معايرة اليوريا والكرياتينين حين وجود قصة كلوية.

و- يطلب رحلان خضاب كهربائي إذا كانت القصة العائلية توجه نحو آفة خضابية وراثية.

ز- يطلب تعداد الصفيحات الدموية ووظائفها حين وجود قصة نزف يصيب الجلد والأغشية المخاطية، كما تطلب معايرة عوامل التخثر حين وجود قصة نزفية تصيب الأعضاء العميقة، ويُبدأ بمعايرة العوامل التي تسبب الأمراض النزفية الأكثر شيوعاً مثل العامل الثامن والتاسع وعامل فون ويلبراند، ويجب أن تكون الفحوص الدموية المطلوبة موجهة وليست عشوائية كي لا يُرهق المريض بفحوص لا ضرورة لها.

وبزل النقي استقصاء مهم حين يشك بوجود اضطراب أولي في النقي كفقر الدم ضخم الأرومات، وخلل تنسج dysplasia النقي، وابيضاض الدم.

وخزعة نقي العظم ضرورية حين الشك بوجود آفة ارتشاحية في العظم كاللمفومات والسرطانات ويجب الانتباه دائماً أن هنالك نسبة لابأس بها من فاقات الدم العرضية symptomatic anemias التي ترافق الأمراض المزمنة.

اعتبارات عامة في معالجة مريض فقر الدم:

أ- معالجة السبب الذي أدى إلى حدوث فقر الدم.

ب- إعطاء المرمم الدموي المناسب.

ج- معالجة الأعراض الأخرى المرافقة.

ثانياً- الاضطرابات النزفية haemorrhagic disorders:

الاضطرابات النزفية هي مجموعة من الاضطرابات ذات الآلية الإمراضية الشديدة الاختلاف؛ إذ يحدث ميل غير طبيعي إلى النزف يعود إلى خلل في آلية (ميكانيكية) الإرقاء.

تتصف الاضطرابات النزفية سريرياً بـ:

١- النزوف العفوية في الأغشية المخاطية والجلد والأنسجة الداخلية.

٢- النزوف الشديدة بعد الرض.

٣- النزوف من أماكن متعددة (سطحية أو عميقة).

وهنالك ثلاثة عوامل كبرى لها علاقة بالإرقاء الطبيعي هي:

١- الأوعية.

٢- الصفيحات.

٣- عوامل التخثر.

وهي تعمل متضافرة من أجل إيقاف النزف، وإن أي خلل في إحداها يؤدي إلى حدوث اضطراب نزفي.

أمراض الكريات الحمر

- فيزيولوجيا الكريات الحمر
- فقر الدم صغير الكريات بعوز الحديد
- فقر الدم كبير الكريات
- فقر الدم اللاتنسجي
- فقر الدم الانحلالي الوراثي الناجم عن عيب في غشاء الكرية الحمراء
- فقر الدم الانحلالي الوراثي الناجم عن شذوذ الخضاب
- فقر الدم الانحلالي الوراثي الناجم عن خلل في إنزيمات الكريات الحمر
- فقر الدم الانحلالي المكتسب
- فقر الدم الانحلالي المكتسب السمي
- فقر الدم المرافق للأمراض المزمنة

فيزيولوجيا الكريات الحمر

غسان عزيز

الكريات الحمر: هي أقراص مقعرة الوجهين قطرها نحو ٧ ميكرون، وحجمها ٨٠-٩٠ فيمتوليتر، يسمح غشاؤها المرن ونسبة كبر سطحها إلى حجمها بتبدل شكلها: مما يسهل مرورها في الأوعية الشعرية وأشباه الجيوب الوريدية الطحالية من دون أن تتحطم.

تتولد الكريات الحمر السوية في النقي ثم تطلق إلى الدوران، ويقدر عمرها بنحو ١٢٠ يوماً في الدوران حيث تلتقطها الجملة الشبكية البطانية فتتحطم ويتقوض الخضاب داخلها. ويتعلق حجم كتلة الكريات الحمر الدائرة بنسبة ما ينتج منها وما يتخرب، وتتوازى هذه النسبة في الناس الأسوياء، لذلك يكون حجم كتلة الكريات الحمر عندهم ثابتاً، ويتحكم في هذه الآلية الأريترون erythron (جملة الحمر) وإنتاج الكريات الحمر خاصة.

تركيب الخضاب haemogloblin synthesis:

الوظيفة الأساسية للخضاب في الكريات الحمر هي حمل الأكسجين من الرئتين إلى النسج وحمل ثاني أكسيد الكربون من النسج إلى الرئتين. يتألف جزيء الخضاب الطبيعي (وزنه الجزيئي ٦٨٠٠٠) في البالغ من سلسلتي α وسلسلتي β (2α –2β)، وتتكون السلسلة α من ١٤١ حمضاً أمينياً، في حين تتكون السلسلة β من ١٤٦ حمضاً أمينياً.

يؤلف الخضاب A قرابة ٩٧٪ من مجموع الخضاب في البالغ، وهناك نوعان آخران من الخضاب: الأول هو الخضاب A2 المؤلف من سلسلتي α وسلسلتي δ (2α– 2δ)، ويكون ١-٣,٥٪ من الخضاب في البالغ، والثاني هو الخضاب F المؤلف من سلسلتي α وسلسلتي γ (2γ–"2)، ويكون أقل من ١٪ من الخضاب في البالغ. يتم تصنيع الخضاب في المتقدرات، والخطوة الرئيسية الواسمة لتكوينه هي تحويل الغليسين glycine وحمض السوكسنيك succinic acid إلى حمض δ أمينولافيولينيك δ aminolevulinic acid (ALA)، ويعدّ الفيتامين B6 تميماً إنزيمياً لهذا التفاعل الذي يتثبط بالهيم ويتحرّض بالاريتروبيوتين، وينجم عن اجتماع سلسلتي δ–ALA تكوّن حلقة البيرول (مولد البورفوبيلين porphobilinogen) التي تتجمع في رباعيات فتتشكّل البروتوبورفيرينات protoporphyrins، وفي النهاية ينضم الهيم إلى سلسلة الغلوبين لتكوين الهيموغلوبين.

وظائف الخضاب:

يسهم الشكل المقعر للكريات الحمر في توفير سطح واسع لقنص الأكسجين وثاني أكسيد الكربون وتحريرهما، ويصبح الهيموغلوبين مشبعاً بالأكسجين في الشعريات الرئوية حيث يكون الضغط القسمي للأكسجين عالياً وألفة الخضاب للأكسجين زائدة، ويتحرر الأكسجين في النسج حيث يكون الضغط القسمي للأكسجين منخفضاً وألفة الخضاب للأكسجين ناقصة.

تقتنص وحدات الهيم الأربع في الخضاب الأكسجين في الرئتين، حتى يصبح مشبعاً.

يسهل ٢-٣ دي فوسفوغليسريد 2,3- (2,3-DPG) diphosphoglyceride تحرر الأكسجين في النسج (يزداد تركيز 2,3-DPG في داء المرتفعات حتى قبل ارتفاع الاريتروبويتين والخضاب) وكذلك ارتفاع ثاني أكسيد الكربون وانخفاض PH.

يرتبط الخضاب المنزوع الأكسجين في الأنسجة بشوارد الهدروجين المتحررة من تفاعل غاز ثاني أكسيد الكربون مع الماء مما يزيد من تركيز البيكربونات، وفي الرئتين يفقد الخضاب شوارد الهدروجين عندما يتحد مع الأكسجين ويطرح غاز ثاني أكسيد الكربون الذي يترك المحلول عبر الرئتين.

يستطيع الخضاب أيضاً الارتباط بثاني أكسيد الكربون ولكن بكمية قليلة.

استقلاب الكرية الحمراء:

بما أن الكرية الحمراء لا تحتوي نواة أو ريباسات ribosome فإن جميع الإنزيمات الضرورية لاستمرار حياتها يجب أن تكون موجودة داخلها وبكمية كافية من لحظة ولوجها في الدوران، حتى توفر لها دوام البقاء مدة ١٢٠ يوماً، إذ إن العامل الرئيسي والجوهري لبقائها حية هو هذه الإنزيمات المنظمة والمنتجة لمصدر الطاقة الضرورية للحفاظ على الكرية الحمراء بحالة فعالة والتي تصون غشاءها المرن وتحافظ على ثبات السوائل والشوارد داخلها وخارجها على السواء وتحميها من المؤكسدات الداخلية والخارجية.

تنجم معظم القدرة التي تستخدمها الكرية الحمراء (٨٥-٩٠٪) عن استقلاب الغلوكوز إلى لاكتات بالمسلك اللاهوائي، إذ ينجم عن ذلك جزيئان من مركب عالي القدرة هو

الأدينوزين ثلاثي الفوسفات (ATP) من كل جزيء غلكوز، وتتوفر بقية القدرة من تحويلة الهكسوز إحادي الفوسفات.

لبنية غشاء الكرية الحمراء الخاصة شأن في المحافظة على ما فيها من سوائل وشوارد كهربائية، بمساعدة الطاقة المتوافرة التي شرحت آنفاً. يتألف غشاء الكرية الحمراء من بروتينات بنيوية (٤٠-٥٠٪)، وشحوم مؤلفة من الكولستيرول الحر والفسفوليبيد تتبادل بحرية مع شحم البلازما (٣٥-٤٥٪) وسكريات (٧-١٥٪)، ولهذه المكونات - زيادةً أو نقصاً- شأن في الحفاظ على شكل الكرية الحمراء ونفوذيتها. ويتميز غشاء الكرية بخاصية نفوذية انتقائية تسهل مرور الهوابط مقابل الإيونات المنحدرة بآلية المضخة التي تقايض الصوديوم داخل الخلوي بالبوتاسيوم خارج الخلوي وبوجود الـ(ATP).

أما المكونات الأساسية للجملة التي تحمي الكرية من الأكسدة فهي الغلوتاتيون ثلاثي فسفوبيريدين المرجعة (NADPH)، وإنزيم الغلوكوز -٦- فوسفات دي هيدروجيناز (G6PD)، والكلوتاتيون ريدكتاز والكلوتاتيون بيروكسيداز. وكل اضطراب في عناصر مكونات الكرية الحمراء التشريحية أو الفيزيولوجية المذكورة أعلاه سواء كان خلقياً أم مكتسباً يؤدي إلى حالة مرضية تضطرب فيها وظيفتها ويقصر عمرها وتتحطم.

تخرب الكرية الحمراء:

عندما ينتهي عمر الكرية الحمراء تلتقطها جملة الوحيدات البالعة في الجملة الشبكية البطانية ولاسيما في الطحال. ولا تعرف العوامل التي تميز الكريات الحمر الهرمة وتلتقطها، والمعروف أن صمل الكرية الحمراء يزداد تدريجياً بتقدم عمرها مما يصعب عليها اجتياز الدوران الدقيق بما فيه الجيوب الطحالية، إضافة إلى أن الشحنة السلبية السطحية للكريات الحمر تسهم في احتجازها في الجملة الشبكية البطانية حيث يتم تقويض الهيموغلوبين، فيتحرر الحديد من ذرة الهيم ليعاد استخدامه في تركيب هيمو غلوبين جديد. يتفكك الغلوبين المتحرر إلى الحموض الأمينية التي يعاد استخدامها من جديد في البدن. وينجم عن استقلاب البروتوبورفيرين في الهيم البيليروبين اللامباشر عبر سلسلة من التفاعلات، وينقل الأخير بوساطة الألبومين إلى الكبد ليتحد مع حمض الغلوكورونيك مؤلفاً البيليروبين المباشر الذي يفرز عن طريق الصفراء إلى الأمعاء. وهناك كمية ضئيلة من الهيموغلوبين الحر ضمن المصورة (٣-١٠ملغ/ل)، ترتبط مباشرة مع الهابتوغلوبين، وتقوم الكبد باقتناص هذا المعقد وتقويضه مما ينقص من مستوى الهابتوغلوبين في الانحلال ولاسيما في الانحلال داخل الأوعية.

المقادير السوية للكريات الحمر وتغيراتها الفيزيولوجية:

تتغير مقادير الكريات الحمر السويّة في الأشخاص الأصحاء تغيرات كبيرة، تتعلق بعاملين أساسين:

أولهما- عمر المريض وجنسه.

ثانيهما- تموّجات يومية خلال ساعات اليوم الواحد.

تختلف هذه المقادير اختلافاً بسيطاً لا يعبأ به خلال ساعات النهار، فهي أعلى قليلاً في الصباح منها في المساء، فالهيموغلوبين إذا عوير عدة مرات في اليوم الواحد في شخص واحد وجد أن المقدار الصباحي قلما يزيد على ١٪ عن مقداره المسائي، وغالباً ما يكون أقل من ذلك.

القيم والمشعرات الدموية:

للمخبر أهمية في تشخيص أمراض الدم المختلفة، ومتابعة العلاج، وتقدير الإنذار. وعلم أمراض الدم هو علم سريري ومخبري في الوقت نفسه. وفيما يلي أهم الفحوص الدموية التي يمكن إجراؤها بشكل متوالي للوصول إلى تشخيص المرض، مع ذكر القيم والمشعرات الدموية في الشخص السوي.

تؤخذ عينات الدم من أجل الفحوص الدموية على مادة مانعة للتخثر، وقد وجد أن أفضل هذه المواد هي الـ EDTA أو سترات الصوديوم، وأحياناً الهيبارين.

١- تعداد الكريات الحمر:

تعد الكريات الحمر يدوياً بتمديد العينة ووضع نقطة منها في عدادات خاصة تدرس تحت المجهر بالعين المجردة، ونسبة الخطأ في هذه الطريقة عالية لذلك استبدلت بها حديثاً طريقة التعداد بالاعتماد على أجهزة آلية دقيقة جداً. وكذلك الأمر لتعداد الكريات البيض والصفيحات الدموية.

٢- قياس الهيماتوكريت (الرسابة):

وهو أسهل الفحوص الدموية وأكثرها دقة من الناحية العملية. يعرّف بنسبة حجم الكريات الحمر المركزة packed red cell volume (PCV) إلى حجم الدم. يقاس الهيماتوكريت باستعمال أنبوب شعري مملوء بالدم، يسد أحد طرفيه، ويثفل بمثفلة خاصة مدة خمس دقائق.

٣- قياس الهيموغلوبين:

يقاس الهيموغلوبين يدوياً أو آلياً، وفي كلتا الحالتين تؤخذ كمية محددة من الدم وتوضع في محلول يفجر الخلايا ويحرر الهيموغلوبين الذي يتحول إلى ميتا هيموغلوبين

	الطفل	الوليد	المرأة	الرجل
الكريات الحمر ١٠^١٢/ليتر	٣,٢ - ٤	٥,٥ - ٦	٤ - ٤,٥	٤,٥ - ٥,٩
هيماتوكريت (٪)	٣٢ - ٤٠	٥٠ - ٦٤	٣٧ - ٤٥	٤٠ - ٥٤
هيموغلوبين (غ/دل)	١٠ - ١٣	١٤ - ١٩,٥	١٢ - ١٦	١٤ - ١٨
الكريات البيض ١٠^٩/لتر	٥ - ١١	١٢ - ٢٥	٤ - ١٠	٤ - ١٠
الصفيحات ١٠^٩/لتر	١٥٠ - ٤٠٠	١٥٠ - ٤٠٠	١٥٠ - ٤٠٠	١٥٠ - ٤٠٠

الجدول (١) يبين الحدود السوية لبعض القيم الدموية

يلون السائل بالأحمر، وتقاس شدة اللون بمقياس الطيف الضوئي spectrophotometer. وفي الجدول (١) القيم السوية لكل من الكريات الحمر والبيض والصفيحات والهيموغلوبين والهيماتوكريت.

٤- تعداد الشبكيات:

يجب لتعداد الشبكيات تلوينها بملون خاص يدعى أزرق الكريزيل اللماع الذي يؤدي إلى تلوين بقايا الرنا RNA. تعداد الشبكيات مشعر دقيق لوظيفة النقي يُعتمد عليه لتصنيف فقر الدم بين متجدد regenerative وغير متجدد aregenerative. نسبة الشبكيات السوية عند الكهول ٠,٢-٢٪ من الكريات الحمر. وهي عند الولدان ٢-٦٪. أما تعدادها المطلق فيبلغ ٢٥-٧٥×١٠^٩/ل.

٥- المشعرات الدموية:

تعرف أيضاً بالمناسب الدموية blood indices، يمكن استخراجها من تعداد الكريات الحمر والهيموغلوبين والهيماتوكريت. وهي تفيد في وصف فاقات الدم المختلفة وتصنيفها. **أهم هذه المشعرات هي:**

أ- حجم الكرية الحمراء الوسطي mean cell volume: (MCV) وهو يحسب بتقسيم مقدار الهيماتوكريت (٪) على عدد الكريات الحمر مقدراً بالمليون، ثم يضرب الناتج بعشرة. يبلغ الـ MCV الطبيعي من ٧٥-٩٥ ميكرون مكعب أو فمتولتر (fl). ويقال إن الكرية الحمراء سوية الحجم normocytic إذا كان الـ MCV ضمن الحدود السوية، ويقال إنها صغيرة الحجم microcytic إذا كان MCV أقل من الحدود السوية، وكبيرة الحجم macrocytic إذا كان MCV أكثر من الحدود السوية.

ب- هيموغلوبين الكرية الوسطي mean cell hemoglobin: (MCH) ويحسب بتقسيم الهيموغلوبين مقدراً بالـ غ/دل على تعداد الكريات الحمر مقدراً بالمليون، ثم يضرب الناتج بعشرة. يبلغ الـ MCH الطبيعي من ٢٨-٣٢ بيكوغرام (pg) وهو يساير على الأغلب اتجاه الـMCV.

ج- تركيز هيموغلوبين الكرية الوسطي (MCHC): ويحسب بتقسيم الهيموغلوبين مقدراً بالغرام بالـ دل على مقدار الهيماتوكريت مقدراً بالنسبة المئوية ثم يضرب الناتج بمئة. يبلغ المقدار الطبيعي ٣٠-٣٤٪. إذا كان الـ MCHC ضمن الحدود السوية قيل إن الكريات الحمر سوية الصباغ normochromic، أما إذا كان MCHC أقل من ذلك قيل إن الكريات الحمر ناقصة الصباغ hypochromic.

٦- تبدلات الكريات الحمر على اللطاخة الدموية المحيطية:

تعد دراسة اللطاخة الدموية أو فلم الدم blood film من أهم الاختبارات التي تجرى لتحري أمراض الدم ودراستها، تمد نقطة من الدم على شريحة زجاجية نظيفة ثم تلون بأحد الملونات المعروفة كملون كيمزا أو ملون رايت.

تفيد اللطاخة الدموية في دراسة أشكال الكريات الحمر والبيض وكذلك الصفيحات الدموية. وسيتم بحث ما يتعلق بالكريات الحمر فقط.

أ- تفاوت حجم الكريات anisocytosis: وهو يعني وجود فروق كبيرة في حجم الكريات الحمر، فبعضها يبدو صغير الحجم، وبعضها كبيراً، وقد تكون هناك نسبة من الخلايا السوية الحجم. يدل تفاوت حجم الكريات على اضطراب دموي، ولكنه غير نوعي لمرض دموي محدد.

ب- تفاوت شكل الكريات (وجود الكريات البكلية) poikilocytosis: ويقصد بذلك وجود اختلاف كبير في شكل الكريات الحمر، فبعضها يبدو مكسراً وبعضها الآخر يأخذ شكل الإجاص أو يكون متطاولاً، يلاحظ هذا الشذوذ في العديد من فاقات الدم العوزية والانحلالية وتليف النقي

الأولي. ولكنه لا يدل على مرض دموي بعينه دوماً.

ج- **نقص الصباغ hypochromia**: لما كانت الكرية الحمراء مقعرة الوجهين فإنها تصطبغ بشدة في المحيط، في حين يكون مركزها شاحباً ولكن قطر هذا الشحوب المركزي لا يتجاوز ثلث قطر الكرية، وتدعى هذه الكرية سوية الصباغ، أما إذا اتسع هذا الشحوب لنقص الهيموغلوبين فتغدو الكرية ناقصة الصباغ وهذا ما يرى في فقر الدم بعوز الحديد، إذ قد تأخذ الكرية الحمراء شكل حلقة رقيقة محيطية لا يوجد شيء بداخلها (الخلية الحلقية (الخاتمية) = annulocyte ring cell).

د- **تعدد الألوان polychromia**: ويعني هذا وجود خلايا حمر في مراحل مختلفة من التطور. فالخلايا التامة النمو يكون قد تم تكون الهيموغلوبين فيها، فتأخذ اللون الوردي الفاتح على اللطاخة الملونة، أما الخلايا التي مازالت في مراحل باكرة من النمو فهيولاها تأخذ اللون الأزرق وما بين المرحلتين هناك تفاوت في اللون بحسب مرحلة النضج والتطور، تسمى هذه الخلايا الشبكيات، وتدل زيادتها على فرط نشاط نقي العظم وهو ما يرى في النزوف الحادة وانحلال الدم وبعد المعالجة بالحديد وفيتامين ب١٢ في الآفات العوزية.

هـ- **الخلايا الهدفية target cells**: هي كريات حمر رقيقة تتصف بوجود الهيموغلوبين في مركزها ليحل محل الشحوب المركزي. توجد نسبة قليلة جداً من هذه الخلايا في الشخص السوي، وتدل كثرتها على بعض فاقات الدم كالتلاسيميا وفقر الدم المنجلي وترى بعد استئصال الطحال وفي الأمراض الكبدية.

و- **جسيمات هاول - جولي Howell -Jolly**: هي بقايا نووية قطرها ١ ميكرون، تتوضع في محيط الكرية الحمراء وتتلون باللون البنفسجي. تلاحظ هذه الأجسام في فقر الدم الخبيث، والتلاسيميا وبعد استئصال الطحال.

ز- **جسيمات بابنهيمر Pappenheimer**: هي ذرة أو أكثر من الحديد تتوضع ضمن الكرية الحمراء ، تأخذ اللون البنفسجي القاتم وتتلون بمحاليل الفيروسيانيد، توجد هذه الخلايا بعد استئصال الطحال وفي فقر الدم بالأرومات الحديدية.

فقر الدم صغير الكريات بعوز الحديد

غسان عزيز

يعدّ فقر الدم صغير الكريات microcytic anaemia أكثر أنواع فقر الدم شيوعاً في العالم، وسببه الغالب عوز الحديد الذي يعزى إلى قدرة الجسم المحدودة على امتصاص الحديد والضياع المستمر الناجم عن النزف. ومن أشكال فقر الدم صغير الخلايا ناقص الصباغ فقر الدم المرافق للأمراض المزمنة وفقر الدم بالأرومات الحديدية والتلاسيميا، ويكمن العيب في المرض الأخير في تركيب الخضاب خلافاً لباقي فاقات الدم صغيرة الخلايا التي يكمن عيبها في تركيب الهيم.

الحديد:

تبلغ كمية الحديد الوسطية في وجبة الشخص البالغ (١٥-٢٠ملغ) يمتص منها ١٠٪ فقط في الحالة الطبيعية، ولكن قد تتزايد نسبة الجزء الممتص حتى ٢٠-٣٠٪ في عوز الحديد والحمل.

يكوّن حديد الهيم الجزء الأساسي من الحديد الكلي، ويوجد في الهيموغلوبين والميوغلوبين (في اللحم الأحمر)، أمّا الحديد غير الهيمي (الذي لا يؤخذ من الهيم) فيأتي من الحبوب الغنية بالحديد، وحديد الهيم أفضل امتصاصاً من باقي أشكال الحديد التي تتأثر بمكونات الطعام الأخرى.

الامتصاص:

يمتص الحديد في العفج والصائم والدقاق بعملية معقدة تتأثر بعدة عوامل كحموضة المعدة التي تحافظ على الحديد ذواباً، ويكون الحديد الثنائي أكثر امتصاصاً من الحديد الثلاثي، ويبقى مستوى الحديد في الجسم ضمن مجال محدد ضيق جداً، وهناك توازن بين وارد الحديد وما يطرحه الجسم منه.

لا تزال آلية امتصاص الحديد ونقله عبر الخلايا الظهارية غير محددة بدقة، ولكن يبدو أن امتصاصه ذو علاقة بمخازن الحديد الكلي في الجسم، ولا يتمكّن الجسم من طرح الحديد بعد امتصاصه، وقد يحدث فرط حمل الحديد نتيجة زيادة امتصاصه كما هو الحال في داء الصباغ الدموي. وتقوم خلايا الأمعاء المخاطية بضبط امتصاص الحديد وتنظيمه تنظيماً دقيقاً، ويقترن الحديد الزائد في الخلايا المخاطية بالإبوفيريتين apoferritin ليشكل الفيريتين ferritin الذي يطرح عبر اللمعة المعوية حين تتوسف الخلايا المخاطية.

تعبر كمية أكبر من الحديد إلى الخلايا حين وجود عوز حديد، وتنتقل نسبة أكبر منه من داخل الخلايا إلى الوريد البابي، أمّا لدى فرط حمل الحديد فإن كمية أقل منه تدخل إلى الخلايا، ويطرح معظم الحديد الداخل بتوسف الخلايا الظهارية إلى لمعة الأمعاء.

العوامل المؤثرة في امتصاص الحديد:

١- امتصاص الحديد الثنائي أفضل من امتصاص الحديد الثلاثي.

٢- امتصاص حديد الهيم أفضل من امتصاص الحديد اللاهيمي.

٣- تساعد حموضة المعدة على إبقاء الحديد بشكل حديد ثنائي ذواب في السبيل الهضمي العلوي.

٤- يُنقص تكوين مركبات غير ذوابة مع الفوسفات أو الفيتات درجة امتصاص الحديد.

٥- يزداد امتصاص الحديد حين نقص مخازن الحديد وفرط نشاط الجملة الحمراء كما يحدث في حالات النزف والانحلال.

٦- ينخفض امتصاص الحديد حين فرط حمل الحديد باستثناء داء الصباغ الدموي الوراثي (داء ترسب الأصبغة الدموية) hemochromatosis الذي يتسم بزيادة امتصاص الحديد باستمرار.

انتقال الحديد في الدم:

يبلغ مقدار الحديد الطبيعي في المصل زهاء (١١-٣٠ مكرومول/ليتر)، ويبدو أن مستوى الحديد في المصل يخضع لنظم نهاري؛ إذ تسجّل أعلى مستويات الحديد في الصباح. وينتقل الحديد في الدوران مرتبطاً مع الترانسفيرين transferrin، والترانسفيرين هو بيتا غلوبين يصنع في الكبد، ويرتبط كل جزيء منه بذرتي حديد ثلاثي. ويكون ثلث الترانسفيرين تقريباً مشبعاً في الحالة الطبيعية، ومعظم الحديد المرتبط مع الترانسفيرين مصدره بالعات الجهاز الشبكي البطاني وليس من الحديد الممتص من الأمعاء.

مخازن الحديد:

يبلغ محتوى جسم البالغ من الحديد ٢,٥-٣ غرام، يوجد ثلثا هذه الكمية في الخضاب ضمن الدوران، ويخزن الحديد في الخلايا الشبكية البطانية والخلايا الكبدية والخلايا العضلية الهيكلية، ويكون ثلثا المخزون بشكل فيريتين وثلثه بشكل هيموسيدرين في الحالة الطبيعية، وتوجد كميات زهيدة من الحديد في المصورة مرتبطة مع الترانسفيرين أو متحدة

الجزء	محتوى الحديد (ملغ)	النسبة إلى حديد الجسم الكلي (٪)
حديد الهيموغلوبين	٢٠٠٠	٦٧
الحديد المخزون (فيريتين، هيموسيدرين)	١٠٠٠	٢٧
حديد الميوغلوبين myoglobin	١٣٠	٣,٥
الجميعة القلقة labile pool	٨٠	٢,٢
حديد أنسجة أخرى	٨	٠,٢٢
الحديد المنقول	٣	٠,٠٨

الجدول (١) يبين توزع الحديد في شخص سوي وزنه ٧٠كغ

مع الميوغلوبين أو الإنزيمات.

الفيريتين مركب ذواب بالماء مؤلف من الحديد والبروتين، وهو أسهل حركة من الهيموسيدرين حين تكوّن الخضاب، ويوجد بكمية ضئيلة في البلازما، أمّا الهيموسيدرين فهو مركب غير ذواب بالماء مؤلف من حديد وبروتين يوجد في البالعات ضمن الجهاز الشبكي البطاني في النقي والكبد والطحال، وعلى عكس الفيريتين يمكن رؤيته بالمجهر العادي في المقاطع النسيجية وشرائح النقي بعد التلوين بملون بيرلز Perls' reaction.

الاحتياجات:

يفقد الشخص البالغ الطبيعي يومياً زهاء (٠,٥-١ملغ) من الحديد عن طريق البراز والبول والعرق، وتفقد المرأة في سن النشاط التناسلي شهرياً قرابة (٤٠مل من الدم)؛ أي بمعدل خسارة حديد قدرها ٠,٧ ملغ يومياً. ويؤدي فقدان أكثر من ١٠٠مل دم في أثناء الطمث إلى عوز حديد غالباً لأنَ زيادة الامتصاص المعوي للحديد لا تكفي لتعويض النقص الحاصل، وتزداد الحاجة إلى الحديد في أثناء النمو وفي أثناء الحمل، ويبقى تركيز الحديد في الجسم لدى البالغ السليم ثابتاً نسبياً.

تصنف زيادة محتوى الحديد في الجسم (داء الصباغ الدموي) في:

١- داء الصباغ الدموي الوراثي.

٢- داء الصباغ الدموي الثانوي (حُداد نقل الدم) الذي يتلو نقل كميات كبيرة من الدم.

عوز الحديد:

يحدث فقر الدم بعوز الحديد iron deficiency حين تكون كمية الحديد غير كافية لتكوين الخضاب، ويبقى مستوى الخضاب ثابتاً مدّة طويلة بعد فقدان الحديد ونفاد مخازنه، ويقال عند ذلك هناك عوز حديد خفي.

الأسباب:

١- **فقد الدم:** كما في النزف الهضمي العلوي من قرحة هضمية أو ورم معدة أو دوالي مري أو نزف هضمي سفلي ناجم عن أورام القولون، والأمراض الالتهابية المزمنة مثل التهاب القولون القرحي وداء كرون، والبواسير النازفة والشق الشرجي، واستخدام الأسبرين، والأورام الوعائية الهضمية السليمة، واحتشار infestation بالشصيات والنزف البولي بأسبابه المختلفة الكلوية وآفات الطرق المفرغة uncinaria، إضافة إلى ذلك في النساء: النزف الطمثي الوظيفي أو النزف الرحمي لوجود ورم ليفي مثلاً أو ورم خبيث، والنزف التالي للولادة والإجهاضات المتكررة.

٢- زيادة الحاجة إلى الحديد كما في الحمل وتعدد الحمول والإرضاع والنمو.

٣- نقص امتصاص الحديد (بعد استئصال المعدة مثلاً) أو الداء البطني (الزلاقي).

٤- نقص الوارد من الحديد ولا سيما عند النباتيين أو الناس المهملين.

٥- ضياع الحديد في الانحلالات داخل الأوعية مثل البيلة الخضابية الاشتدادية الليلية وسوء الدسامات القلبية الصنعية.

تحدث أغلب حالات عوز الحديد من فقدان الدم من السبيل المعدي المعوي أو الرحم، ويضطّرب توازن الحديد في معظم النساء قبل سن اليأس بسبب فقدان الدم خلال الطمث. ومع شيوع فقر الدم بعوز الحديد في البلدان النامية فإنّه يبقى نادراً في البلدان المتطورة، ويسهم نقص حديد الوجبات

الغذائية الفقيرة ذات النوعية المتواضعة في إحداث عوز الحديد في سكان البلدان النامية.

المظاهر السريرية:

يعتمد ظهور الأعراض على درجة عوز الحديد ومدته وبالتالي درجة فقر الدم وبدئه الحاد أو المزمن التدريجي، فإضافة إلى الأعراض والعلامات العامة لفقر الدم المعروفة (الخفقان، وسرعة التعب، والشحوب، وضيق النفس...) يؤدّي فقر الدم بعوز الحديد إلى عوز الحديد في النسج وإحداث تبدلات خلوية بطانية نتيجة نقص الحديد في الخلايا، ومن التبدلات المميزة لعوز الحديد:

١- تقصف الأظفار.

٢- تقعر الأظفار.

٣- ضمور الحليمات اللسانية.

٤- التهاب زاوية الفم.

٥- تقصف الأشعار.

٦- عسر البلع والتهاب اللسان (متلازمة بلومرفينسون Plummer- Vinson أو متلازمة باترسون - براون - كيلي Paterson-Brown- Kelly).

٧- شهوة الطين pica، وأكل الطباشير، والجليد، وحب الروائح كالبنزين وغيرها.

٨- الخداج شائع عند الأمهات المصابات بعوز الحديد.

٩- التهاب المعدة الضموري.

يستند تشخيص فقر الدم بعوز الحديد إلى أخذ قصة سريرية مفصلة تبيّن الوارد الغذائي وتناول مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية (التي قد تزيد النزوف الهضمية) ووجود دم في البراز (الذي قد يكون علامة على نزوف السرطانات المعوية السفلية)، ولدى النساء يجب السؤال بدقة عن مدة الطمث ووجود الخثرات في دم الطمث وعدد الرفادات الصحية أو الدكات المستخدمة في أثناء الدورة.

الاستقصاءات:

● **تعداد الدم الكامل:** ينخفض الخضاب والهيماتوكريت وتكون جميع المناسيب منخفضة كحجم الكرية الوسطي MCV وتركيز الكرية الوسطي MCH.

● **اللطاخة المحيطية:** تبدي اختلافاً في حجم الكريات الحمر وشكلها، وتكون الكريات الحمر صغيرة الحجم ناقصة الصباغ مع وجود بعض الخلايا العصوية أو الخلايا الهدفية أحياناً، وقد تشاهد الأرومات الحمر السوية المتأخرة ولاسيما في حالات النزف، الصفيحات سوية العدد أو زائدة في حالة النزف.

● **فيريتين المصل:** قد يعكس مستوى الفيريتين المصلي مخزون الحديد على نحو أدق من مستوى الحديد والسعة الرابطة، وتبلغ قيم الفيريتين الطبيعية ٣٠-٣٠٠ ميكروغرام/ل في الرجال و١٥-٢٠٠ ميكروغرام/ل في النساء.

● **حديد المصل والسعة الرابطة ونسبة إشباع الترانسفيرين:** ينخفض مستوى الحديد وترتفع السعة الرابطة للحديد total iron binding capacity (TIBC) في فقر الدم بعوز الحديد وتنخفض نسبة إشباع الترانسفيرين دون الـ ١٩٪.

● **مستقبلات الترانسفيرين المصلية النوابة:** تزداد في غياب مخازن الحديد وهي في طور الاستخدام حالياً.

● **بروتوبورفيرين الكريات الحمر:** يزداد في عوز الحديد بسبب قلة اندخال الحديد إلى الهيم فيزداد البروتوبورفيرين في الكريات الآخذة بالتشكل، ولكن قد يزداد بفقر الدم بالأرومات الحديدية والتسمم بالرصاص.

● **بزل النقي وتلوين الهيموسيدرين:** يشاهد فرط نشاط الجملة الحمراء في النقي مع سوء تخضب الأرومات الحمر السوية المتأخرة، ولا يعدّ فحص النقي أساسياً لتشخيص فقر الدم بعوز الحديد لكنه مفيد في استقصاء حالات فقر الدم المعقدة؛ وتلوين الهيموسيدرين يكون سلبياً في النسج والأرومات الحمر السوية المتأخرة.

استقصاءات أخرى: تبعاً لموجودات القصة المرضية والفحص الفيزيائي، وكثيراً ما يتطلّب الأمر استقصاء السبيل الهضمي بالتنظير العلوي والسفلي أو الاستشارة النسائية والتصوير بالأمواج فوق الصوتية والمسح الشعاعي.

التشخيص التفريقي:

يشاهد فقر الدم صغير الكريات ناقص الصباغ في عدة حالات غير فقر الدم بعوز الحديد؛ وأهمها التلاسيميا وفقر الدم بالأرومات الحديدية وفقر الدم في سياق المرض المزمن، ويكون مستوى الحديد في هذه الحالات طبيعياً أو زائداً.

معالجة فقر الدم بعوز الحديد:

يقوم التدبير الصحيح لفقر الدم بعوز الحديد على إيجاد السبب المؤهب ومعالجته وإعطاء الحديد لتصحيح فقر الدم وملء مخازن الحديد، ويمكن تقدير الاستجابة لإعطاء الحديد بإجراء تعداد الشبكيات ومعايرة الخضاب.

المعالجة المفضلة إعطاء مركبات الحديد الفموية المحتوية على حديد عنصري جرعته اليومية الكلية ١٠٠-٢٠٠ملغ مقسمة على دفعات، وكمثال سلفات الحديدي (الحبة ٣٠٠ ملغ تحتوي على ٦٧ ملغ من الحديد الثنائي) الذي يكون امتصاصه أفضل إذا ما أُعطي قبل الطعام، ولدى حدوث

	عوز الحديد	المرض المزمن	خلة التلاسيميا	فقر الدم بالأرومات الحديدية
MCV	ناقص	منخفض قليلاً أو طبيعي	ناقص جداً نسبة لفقر الدم	منخفض في الشكل الوراثي مرتفع في المكتسب
حديد المصل	ناقص	ناقص	طبيعي	مرتفع
السعة الرابطة	مرتفعة	ناقصة	طبيعية	طبيعية
فيرتين المصل	ناقص	طبيعي	طبيعي أو مرتفع	مرتفع
حديد النقي	غائب	موجود	موجود	موجود
حديد الأرومات الحمر	غائب	غائب أو ناقص	موجود	أشكال حلقية

الجدول (٢) التشخيص التفريقي لفقر الدم صغير الكريات

تأثيرات هضمية كالغثيان أو الإسهال أو الإمساك يمكن أن يُعطى مع الطعام أو تنقص الجرعة باستخدام مستحضرات تحوي كمية حديد أقل مثل غلوكونات الحديدي (الحبة ٣٠٠ ملغ تحوي ٣٦ملغ من الحديد الثنائي).

يجب أن يُعطى الحديد بطريق الفم مدة كافية لتصحيح مستويات الخضاب وملء مخازن الحديد (وقد يتطلب ذلك مدة ٤-٦ أشهر)، أمّا عدم التحسن بالعلاج فقد يكون ناجماً عن:

١- استمرار النزف (النسائي أو الهضمي).

٢- سوء امتصاص شديد لم يعالج.

٣- حالات أخرى مرافقة تسبب فقر الدم مثل (الإصابة بالملويات Helicobacter أو ورم وغيرها).

٤- نقص المطاوعة.

٥- خطأ التشخيص.

٦- إذا رافق عوز الحديد خمجاً، أو قصوراً كبدياً أو كلوياً.

يجب أن توضع هذه الأمور بالحسبان قبل استخدام الحديد العضلي أو الوريدي، وقد يستلزم الأمر استخدام الشكل الأخير في المرضى الذين تظهر فيهم الأعراض الشديدة ولا سيما الذين لا يتحمّلون المستحضرات الفموية حتى الجرعات الصغيرة أو الذين لديهم سوء امتصاص أو أمراض هضمية مزمنة كالتهاب القولون القرحي أو داء كرون، وتمتلئ مخازن الحديد على نحو أسرع حين استخدام الحديد الوريدي أو العضلي، بيد أن ارتفاع الخضاب لا يكون أسرع لأن دورة تكوين الكريات الحمر تحتاج إلى ٥-٧ أيام بوجود الحديد مهما كان مصدره. كما يستطب إعطاء الحديد الوريدي Venofer في القصور الكلوي المزمن تزامناً مع الإريثروبويتين وبجرعة ٢٥-١٥٠ملغ أسبوعياً وبحسب الفيريتين.

الحد الأدنى لارتفاع الخضاب ٢غ/دل كل ٣ أسابيع أو بمعدل ١٥-٢٠ملغ/دل يومياً، ويجب ألا تقل فترة المعالجة عن ٣-٦ أشهر لتعويض عوز الحديد في الخضاب والمخازن (عودة الفيريتين للسواء).

الأشكال الثلاثة لمركبات الحديد العضلية والوريدية المتوافرة:

١- سوربيتول الحديد Jectofer: يجب أن يعطى عميقاً في العضل وجرعته ٥٠-١٠٠ مغ في اليوم، وقد يؤهب الحديد ذو الوزن الجزيئي المنخفض المتحرر إلى الدوران والذي يطرح منه نحو ٢٠٪ في البول لإنتان بولي.

٢- دكستران الحديد: وهو معد للحقن الوريدي ببطء أو التسريب، ويجب أن يجرى اختبار الجرعة قبل استخدامه وإعطائه ببطء مع مراقبة طبية لصيقة.

٣- سكروز الحديد venofer: وهو الأسلم، ويعطى بالتسريب البطيء أو بالحقن، وجرعته الكلية ١-٢غ بحسب درجة فقر الدم.

قد يؤدي استخدام الحديد عن طريق الحقن إلى ارتكاس حاد يتظاهر بالتوهج والغثيان والشرى والقشعريرة والآلام المعممة والإغماء. وارتكاسات متأخرة مثل الآلام المفصلية وارتفاع الحرارة واعتلال العقد اللمفاوية، وقد تستمر عدة أيام. وقد يثير حقن الحديد هجمة الداء الرثياني.

فقر الدم كبير الكريات

إياد نصّار

يتميز فقر الدم كبير الكريات macrocytic anemia بازدياد كل أبعاد الكرية الحمراء (MCV) بما فيها القطر والثخانة، وليس فقط بازدياد حجمها الوسطي، كما تزداد كمية الخضاب في كل كرية بنسبة زيادة الحجم، لذلك يبقى تركيز الخضاب الوسطي MCHC سوياً.

يمكن تقسيم فقر الدم كبير الكريات بالاعتماد على المعايير الشكلية والكيميائية الحيوية إلى **مجموعتين**: فقر الدم ضخم الأرومات، وفقر الدم كبير الكريات من دون ضخامة الأرومات.

يتميز فقر الدم ضخم الأرومات megaloblastic anemia بوجود الأرومات الضخمة بحجمها الكبير وبالتبدلات النوعية في مظهر كروماتين النواة - وهي سيماء شكلية لشذوذ كيميائي حيوي في تركيب DNA - أو بوجود دليل آخر على تركيب DNA معيب.

يتميز فقر دم كبير الكريات سوي الأرومات بأن DNA لا مُضْعفاً ولا معيباً، ويميل كبر الكريات إلى أن يكون معتدلاً؛ إذ يراوح حجم الكرية الوسطي من ١٠٠-١١٠ فمتولتر ونادراً ما يتجاوز ١٢٠ فمتولتر.

ينجم وجود الكريات الحمر الكبيرة في معظم الأحيان عن عوز الفيتامين B12 أو عوز الفولات أو عوز كليهما، وعلى نحو أقل شيوعاً ينجم عن اضطرابات وراثية أو محدثة بالأدوية في تركيب DNA.

يترافق فقر الدم كبير الكريات سوي الأرومات على الأغلب والكحولية أو أمراض الكبد أو فقر الدم الانحلالي، ويلاحظ على نحو أقل في الأشكال المختلفة من فقر الدم العصيّ.

قد يكون وجود الكريات الحمر الكبيرة زائفاً ينجم عن أخطاء مخبرية؛ إذ يمكن للراصات الباردة، ولفرط سكر الدم الشديد، وكثرة البيض الواضحة أن تؤدي الى قيم MCV عالية غير صحيحة.

فقر الدم كبير الكريات سوي الأرومات:

يبين الجدول (١) أسباب فقر الدم كبير الكريات سوي الأرومات:

١- الاضطرابات المترافقة وتكون الحمر المتسارع (شيوع كبر الحجم):
أ- فقر الدم الانحلالي.
ب- فقر الدم التالي للنزف.
٢- الاضطرابات المترافقة وزيادة مساحة غشاء الكرية (أحياناً كبر حجم):
أ- الداء الكبدي.
ب- اليرقان الانسدادي.
ج- بعد استئصال الطحال.
٣- فقر الدم المعند refractory anemia (أحياناً كبر حجم):
أ- فقر الدم المرافق لخلل تنسج النقي.
ب- فقر الدم المرافق لسُحاف النقي myelophthisic anemia.
ج- فقر الدم اللاتنسجي aplastic anemia.
د- فقر الدم بالأرومات الحديدية المكتسب.
هـ- فقر الدم بعسر تكون الحمر الوراثي نمط I.
و- كثرة الكريات الحمر الكبيرة الغامضة عند الكهول.
٤- الكحولية (أحياناً كبر حجم).
٥- قصور الدرقية.
٦- الداء الرئوي الانسدادي المزمن.
٧- كثرة الكريات الكبيرة العائلي السليم.

الجدول (١) أسباب فقر الدم كبير الكريات سوي الأرومات

وفيما يلي صفات أهم هذه الأسباب:

١- تكون الحمر المتسارع:

قد ينجم عن فقد الدم أو الانحلال كثرة كريات حمر كبيرة على نحو خفيف إلى معتدل يتلو غالباً إنتاج الكريات الحمر المتسارع المحدث بالإريتروبويتين.

٢- الكريات الحمر الكبيرة الرقيقة thin macrocytes:

يزداد حجم الكرية الحمراء زيادة كبيرة في المرضى المصابين بداء كبدي، ينجم ذلك عن عيب في تركيب DNA أو عن تكون حمر متسارع، وتشاهد أيضاً الكريات الكبيرة الرقيقة، وهي كريات تزيد مساحة سطحها من دون زيادة الحجم، وتتميز هذه في لطاخة الدم بزيادة القطر وبمنطقة شحوب مركزي كبيرة على نحو واضح؛ ولأن حجمها طبيعي فوجودها لا يؤثر في مناسيب الكرية الحمراء. تنجم زيادة مساحة سطح الكريات الكبيرة الرقيقة عن زيادة شحميات الغشاء ولاسيما الكولستيرول والفوسفولبيدات، وهذه التبدلات عكوسة.

٣- فقر الدم المعند refractory anemia:

تترافق كثرة الكريات الكبيرة وأشكال فقر الدم المعند المختلفة والسبب غير مفهوم.

٤- الكحولية:

تشاهد كثرة الكريات الحمر الكبيرة عند ٤٠-٩٦٪ من الكحوليين المزمنين؛ مع عدم وجود فقر الدم عند العديد منهم. يمكن لفقر الدم ولكثرة الكريات الكبيرة أن ينجما عند الكحوليين عن عدة أسباب كعوز الفولات والتشمع الكحولي، والأغلب أن تنجم كثرة الكريات الكبيرة عن التأثيرات المباشرة للكحول على نقي العظم. لا تستجيب كثرة الكريات الكبيرة للعلاج بالفولات وإنما بالامتناع عن تناول الكحول؛ إذ إن حجم الكرية الوسطي يعود إلى الطبيعي بعد ٢-٤ شهور.

٥- الداء الرئوي الانسدادي المزمن COPD:

تعزى كثرة الكريات الكبيرة في هذا الداء إلى زيادة ماء الكرية الناجم عن احتباس ثاني أكسيد الكربون. ويبين الجدول (٢) نسبة حدوث أشكال فقر الدم كبير الكريات المختلفة.

فقر الدم كبير الكريات ضخم الأرومات:

ينجم فقر الدم ضخم الأرومات عن عيوب مختلفة في تركيب DNA تؤدي الى مجموعة مشتركة من الشذوذات الدموية في نقي العظم والدم المحيطي. ويشير مصطلح «ضخم الأرومات» إلى شذوذ شكلي في نوى الخلايا يسهل

- سوء استخدام الكحول ٣٦٪.
- عوز الفيتامين B12 أو عوز الفولات ٢١٪.
- تناول الأدوية ١١٪.
- تكون الحمر المتسارع ٧٪.
- الداء الكبدي ٦٪.
- فقر الدم العصيّ ٥٪.
- قصور الدرقية ٢٪.
- غير مفسرة ١٢٪.

الجدول (٢)
نسبة حدوث أشكال فقر الدم كبير الكريات المختلفة

تمييزه ويؤدي إلى ظهور الأرومات الضخمة في نقي العظم، ويشمل الشذوذ كل السلاسل الحمرائية erythroid (متعلق بسلسلة الكريات الحمر) والمحببة والنوائية، وقد تظهر قلة كريات شاملة، وتمييزه مهم لأن اثنين من أسبابه (عوز الفيتامين B12 وعوز حمض الفوليك) قابلان للعلاج على نحو كامل بالمعالجة المناسبة، ولأن عوز الفيتامين B12 فيه شذوذات عصبية ونفسية قابلة للوقاية والشفاء والتراجع إذا شُخص العوز وعُولج باكراً.

ينجم فقر الدم ضخم الأرومات عن:

- عوز الفيتامين B12 (عوز الكوبالامين).
- عوز الفولات.
- عوز الفيتامين B12 والفولات المشترك.
- الاضطرابات الوراثية في تركيب DNA.
- اضطرابات تركيب DNA المحدثة بالأدوية والذيفان.
- الابيضاض الحمرائي erythroid leukemia.

وأهم هذه الأسباب لحدوثه عند البشر عوز الفيتامين B12 أو عوز الفولات أو عوزهما المشترك.

استقلاب الفيتامين B12:

الفيتامين B12 هو صنف من مركبات تشبه بنيتها بنية الهيم في الخضاب، عزل بشكله الصافي على شكل سيانوكوبالامين. وهناك شكلان من الكوبالامين فعالان وظيفياً في الجسم البشري هما: ميتيل كوبالامين وأدينوزيل كوبالامين.

المصدر الرئيسي للكوبالامينات في الطبيعة هو التصنيع الجرثومي، ويتم التصنيع الجرثومي عند الإنسان في الأمعاء الغليظة فقط حيث لا يمكن امتصاصها ولا يستفاد منها، لذلك يعتمد البشر على الغذاء مصدراً للفيتامين B12.

يوجد الفيتامين B12 في الأطعمة من منشأ حيواني مثل الكبد والكلية والأنسجة الغدية والعضلات والبيض والحليب والجبن والسمك والمحار، ولا يتوافر في الأطعمة النباتية.

يراوح الوارد اليومي الوسطي ٥-٣٠ مكروغرام من الكوبالامين، والحاجة الصغرى اليومية الممتصة من الفيتامين B12 عند البالغ هي ٠,١ ميكروغرام، ولتوفير امتصاص هذه الكمية تكون الحاجة اليومية المنصوح بها من الفيتامين B12 ٢ مكروغرام/للإناث والذكور البالغين.

يبلغ كامل محتوى الجسم من الفيتامين B12 ٢-٥ملغ، والمخزن الرئيسي هو الكبد الذي يحتوي على ١٦٠٠مكغ (٥٠٠-٤٥٠٠)، وتوجد كميات صغيرة موزعة في النسج الأخرى مثل القلب والكلية والدماغ.

لامتصاص الفيتامين B12 آليتان فاعلة ومنفعلة. في الآلية الفاعلة يكون العامل الداخلي هو المسؤول عن امتصاص الكمية الفيزيولوجية المطلوبة الموجودة في الطعام، ويتم امتصاص ٦٠-٨٠٪ من الحاجة اليومية بهذه الطريقة.

يتحرر الفيتامين B12 من الطعام في المعدة بتأثير حموضة المعدة والبروتياز، ويرتبط أولاً بالكوبالوفيلين اللعابي (يدعى أيضاً الربيطة R)، ويتقدم المعقد نحو الأمعاء الدقيقة ينفصل البروتين R عن الفيتامين B12 ويرتبط بسرعة بالعامل الداخلي الذي يفرز من الخلايا الجدارية في قعر المعدة وجسمها، وارتباط العامل الداخلي بالفيتامين B12 يحمي الأخير حين عبوره الأمعاء حتى وصوله إلى مناطق الامتصاص في نهاية اللفائفي حيث يعبر الفيتامين B12 خلايا المخاطية ويرتبط داخل الخلية بالترانسكوبالامين II البلازمي، ويتحرر العامل الداخلي IF.

الآلية الثانية المنفعلة لامتصاص الفيتامين B12 أقل فعالية وتتم في الصائم واللفائفي، وبوساطة هذه الآلية يُمتص ١-٢٪ من الفيتامين B12 المتناول فموياً.

يرتبط الفيتامين B12 في البلازما بنمطين من البروتينات: الأول هو ترانسكوبالامين II، والثاني هو ترانسكوبالامين I وترانسكوبالامين III مع أنها بالحقيقة لا تؤدي عمل الترانسكوبالامين. يربط الترانسكوبالامين I ٧٠-٩٠٪ من الفيتامين B12 في البلازما، ويبدو أنه يقوم بدور بروتين خزن وهو ليس ضرورياً لنقل الفيتامين B12.

التقييم المخبري لفقر الدم ضخم الأرومات:

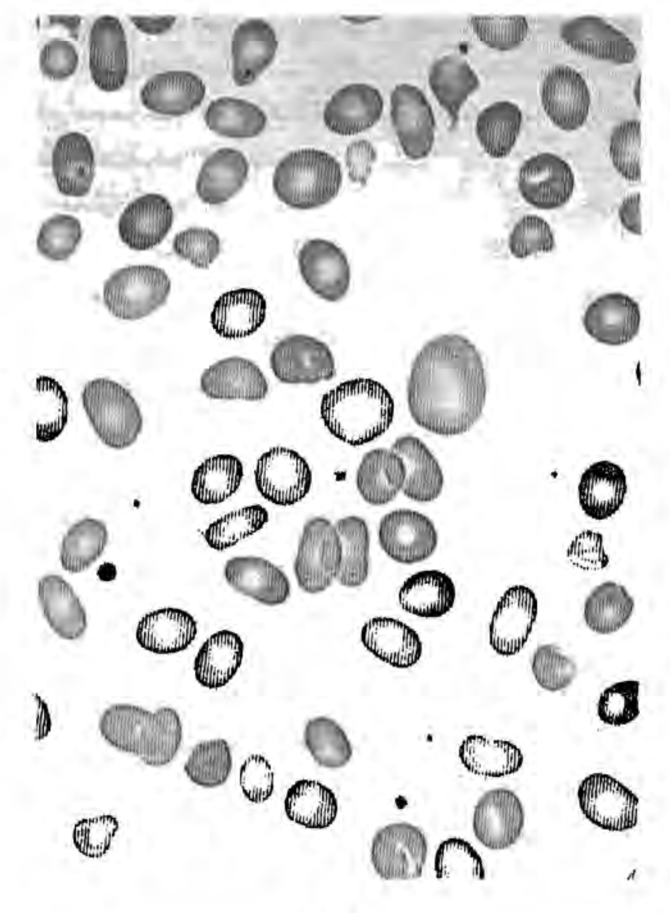
١- الدم: يتطور فقر الدم ضخم الأرومات على نحو تدريجي، وتكون درجة فقر الدم شديدة عند كشفها أول مرة.

تسبق كثرةُ الكريات الكبيرة macrocytosis ظهورَ فقر الدم وقد يحدث ذلك خلال عدة سنوات، وحالما يتطور فقر الدم فإن زيادة MCV تميل إلى أن تراوح بين ١١٠-١٣٠فمتوليتر، ولكنها قد تصل إلى ١٦٠ فمتوليتر مع الدرجات الشديدة من فقر الدم.

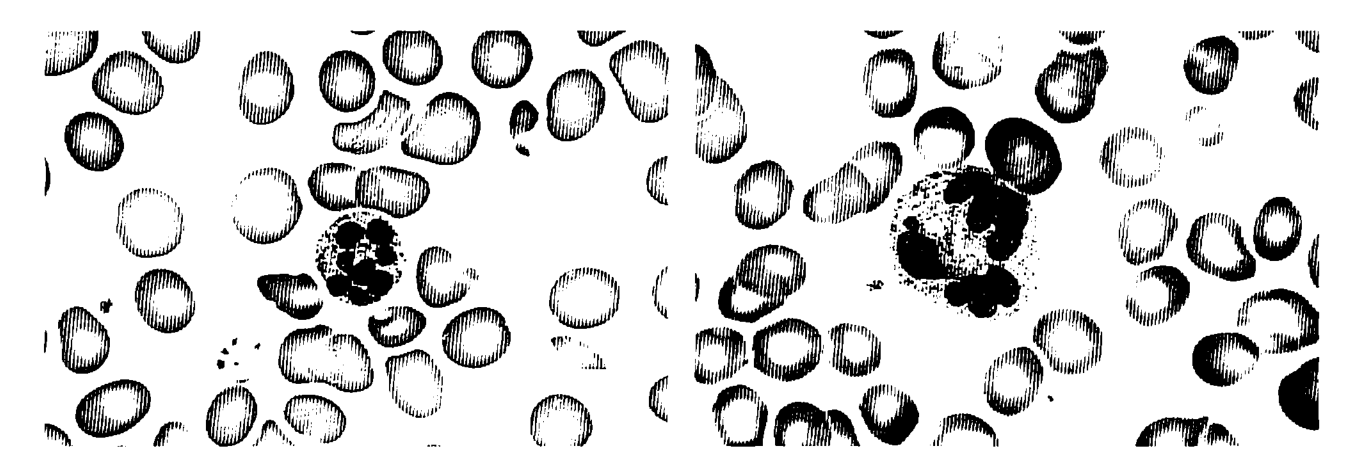
يمكن لكثرة الكريات الكبيرة أن تُحجَب باشتراكها وعوز الحديد أو الأمراض الالتهابية أو التالاسيميا الصغرى، وتميل كثرة الكريات الكبيرة إلى أن تكون خفيفة في فقر الدم من دون ضخامة الأرومات.

قد ترافق قلةُ الكريات الشاملة pancytopenia فقرَ الدم ضخم الأرومات، لذلك فإن كشف قلة البيض أو قلة الصفيحات أو كليهما مع وجود كثرة الكريات الكبيرة يوحي بفقر الدم ضخم الأرومات (الشكل ١).

يكشف فحص لطاخة الدم غالباً علامتين مهمتين هما: فرط تفصص العدلات والكريات الكبيرة البيضوية. يعد فرط تفصص العدلات من أكثر العلامات نوعية وحساسية في فقر الدم ضخم الأرومات. يكون عدد فصوص نوى العدلات



الشكل (١)
الكريات الحمر الكبيرة البيضوية في فقر الدم ضخم الأرومات.



الشكل (٢) كرية حمراء ضخمة بالأيسر، ومعتدلة مفرطة التفصص بالأيمن في فقر الدم ضخم الأرومات.

المفصصة الجائلة في الدوران في الحالة الطبيعية أقل من ٦ فصوص، في حين قد تشاهد عدلات ذات ٦-١٠ فصوص أو أكثر في فقر الدم ضخم الأرومات. الكريات الحمر الكبيرة البيضوية هي ناتج رئيسي لتكون الحمر ضخم الأرومات، وتكون هذه الكريات مملوءة بالخضاب على نحو جيد وغالباً ما ينقص فيها الشحوب المركزي أو يغيب (الشكل ٢).

٢- نقي العظم: مع التبدلات المميزة في اللطاخة الدموية فإن فحص نقي العظم قد يكون ضرورياً لتصنيف فقر الدم على أنه ضخم الأرومات.

تُمَيِّز الأرومات الضخمة بحجمها الكبير، وعلى نحو خاص بكروماتين النواة الناعم؛ إذ يوصف الكروماتين بأنه دقيق أو شبيه بالمنخل، وهو ما يميزه من الكروماتين الكثيف الطبيعي في الأرومات السوية، ويلاحظ هذا التبدل الشكلي في كل مراحل تطور الكرية الحمراء. تكون الهيولى أسسة على نحو شديد في المراحل الباكرة جداً بحيث يَصعُب تمييز هذه الخلايا على أنها طلائع كريات حمر. يفيد كشف الأرومات الضخمة سوية اللون orthochromatic megaloblasts في تمييز فقر الدم ضخم الأرومات؛ لأنها تختلف بوضوح عن أي خلية موجودة في النقي الطبيعي (الشكل ٣).

يكون تكوّن الكريات البيض شاذاً أيضاً وتحدث التبدلات الشاذة في كل مراحل تطور السلسلة النقوية، ولكنها أكثر شيوعاً في مرحلة خليفة النقوية خاصة.

وتكاثر النواءات عموماً أقل اضطراباً من السلسلتين الأخريين، لكن عندما يكون التبدل الأرومي الضخم شديداً فقد ينقص عدد النواءات، وتظهر شذوذات في الكروماتين النووي للنواءات.

٣- مستويات الفيتامين B12 والفولات في المصل وفي الكريات الحمر: تراوح قيم الفيتامين B12 في المصل بين ٢٠٠-٩٠٠ نانوغرام/لتر، ويصبح نقي العظم ضخم الأرومات إذا كان مستوى B12 بين ٧٠-١٥٤ نانوغرام/لتر، ويحدث فقر الدم ضخم الأرومات وأذية عصبية واضحة بوجود القيم المصلية الأقل من ١٠٠ نانوغرام/لتر.

يراوح تركيز الفولات الطبيعي في المصل بين ٦ و٢١ مكروغرام/لتر، ومستويات فولات الكريات الحمر السوية بين ١٦٠ و٦٤٠ مكروغرام/لتر من الكريات المكدسة، وتشير مستويات فولات المصل أقل من ٤مكغ/لتر ومستويات فولات الكريات الحمر تحت ١٤٠مكغ/لتر إلى عوز الفولات.

الفائدة التشخيصية لتراكيز الفيتامين B12 المصلي محدودة إلى حد ما؛ إذ لوحظ أنها قد تكون أقل من الطبيعي في المصابين بعوز الفولات، ففي نحو نصف هؤلاء المرضى تكون القيمة أقل من ١٨٠ نانوغرام/لتر وفي حوالي ١٠٪ تكون أقل من ١٠٠ نانوغرام/لتر وتعود تراكيز الفيتامين B12 إلى الطبيعي عند هؤلاء المرضى بعد المعالجة بالفولات.

أولاً- الفيتامين B12:

ينجم عوز الفيتامين B12 عن أسباب عديدة هي:

١- العوز الغذائي (نادر).

٢- فقد العامل الداخلي:

أ- فقر الدم الوبيل: الشكل الكهلي، الشكل الولادي.

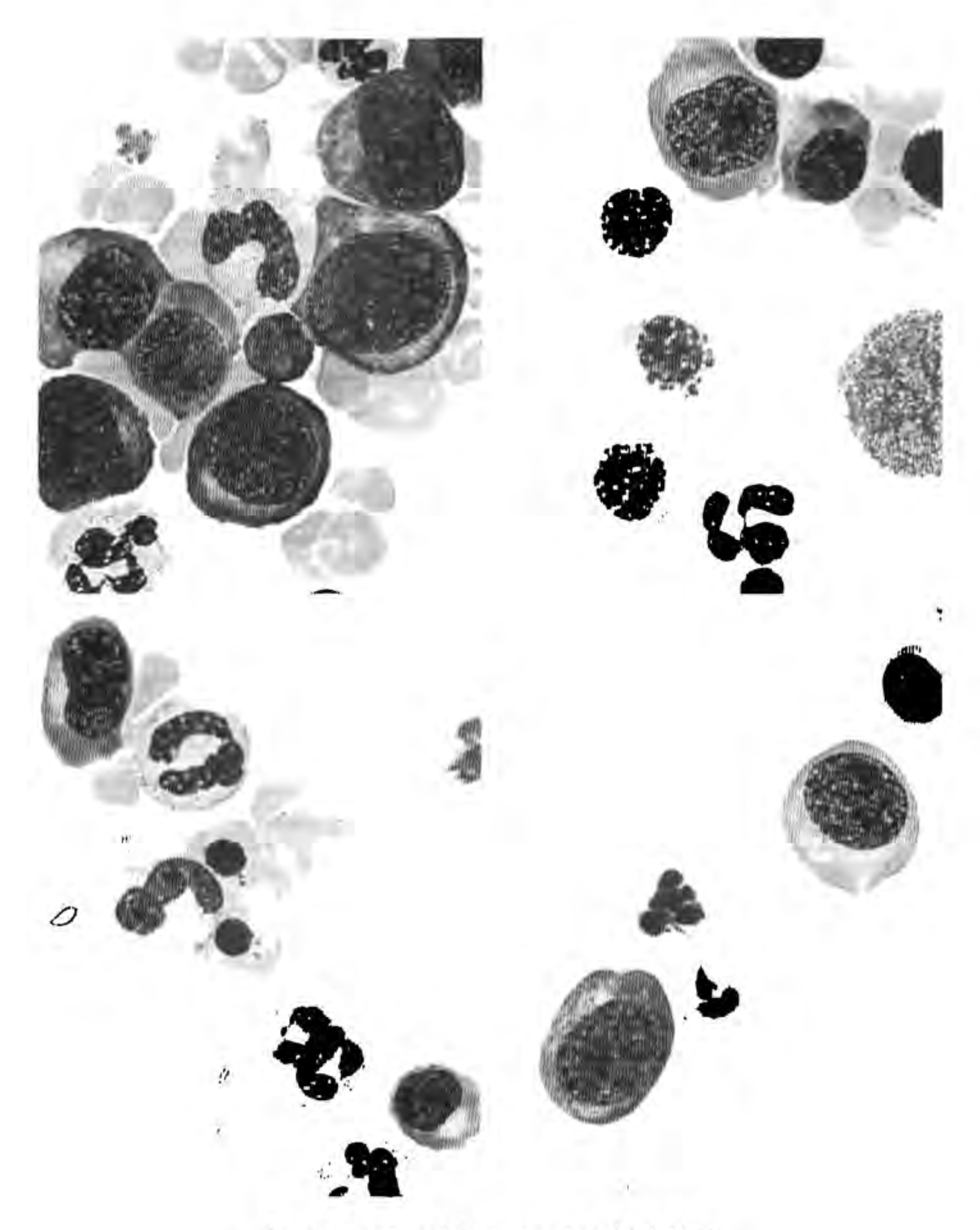
ب- قطع المعدة: استئصال المعدة التام، واستئصال المعدة الجزئي، والمجازة المعدية.

ج- تناول مواد كاوية.

٣- عامل داخلي شاذ وظيفياً.

٤- التنافس الحيوي:

أ- النمو الجرثومي المفرط في الأمعاء الدقيقة: رتوج



الشكل (٣) أرومات حمر سوية وأرومات حمر ضخمة.

الأمعاء الدقيقة، المفاغرات والنواسير، العرى العمياء، التضيقات، تصلب الجلد، اللاكلوريدرية (فقد حمض كلور الماء).

ب- داء شريطية السمك.

٥- سوء امتصاص الفيتامين B12 الانتقائي العائلي (**متلازمة ايميرزلند**).

٦- عوز الترانسكوبالامين II الوراثي (نادر جداً).

٧- سوء امتصاص الفيتامين B12 المحدث بالأدوية.

٨- مرض المعثكلة المزمن.

٩- متلازمة زولينجر أليسون.

١٠- الديال الدموي.

١١- الأمراض التي تصيب اللفائفي خاصة: قطع اللفائفي، داء كرون.

١٢- داء الذرب المداري والاعتلال المعوي المحدث بالغلوتين.

فقر الدم الوبيل:

وصف توماس أديسون هذا المرض أول مرة عام ١٨٤٩، وهو اضطراب مزمن في الأعمار المتوسطة والمتأخرة، والآفة المرضية الأساسية فيه هي ضمور مخاطية المعدة التي تؤدي إلى عوز الفيتامين B12. تتضمن المظاهر السريرية فقر دم كبير الكريات، والتهاب اللسان، واضطرابات عصبية تحدث على نحو مفرد أو متشارك وبدرجات مختلفة إذا عولج المصاب بالعلاج المناسب. الإنذار ممتاز، والعمر المتوقع

للمريض المصاب من دون مضاعفات عصبية مماثل تقريباً للناس غير المصابين بالعمر نفسه.

فقر الدم الوبيل شائع في المنحدرين من أصول اسكندنافية وإنكليزية وإيرلندية، مع رجحان الحدوث عند الإناث بنسبة ١ إلى ١,٤. وهو أكثر شيوعاً في الكهولة المتأخرة ونادراً ما يحدث تحت عمر الثلاثين، ويزداد تواتر حدوثه بتقدم العمر، والعمر الوسطي لبداية المرض هو ٦٠ سنة، وهو يبدأ بأعمار أقل عند الأشخاص السود ولا سيما النساء منهم (وسطياً بعمر ٥٣ سنة).

السببيات والإمراض:

الخلل الأساسي في فقر الدم الوبيل هو فشل إفراز العامل الداخلي من المعدة بسبب ضمور مخاطية المعدة الدائم (ويدعى التهاب المعدة الضموري المزمن)، وفي غياب هذا العامل الداخلي لا يمتص الفيتامين B12 الموجود في الغذاء فيحدث العوز.

والتهاب المعدة الضموري المزمن أكثر وضوحاً في جسم المعدة وتكون مخاطية المعدة، مرتشحة بالخلايا اللمفاوية والبلازمية، ويُبدي الفحص النسيجي غياب الخلايا الجدارية والخلايا الرئيسة ويلحظ أحياناً تغير هذه المخاطية إلى النموذج المعوي.

يؤدي ضمور المخاطية - إضافة إلى غياب العامل الداخلي - إلى فقدان حمض كلوريدريك والببسين. يحدث التهاب المعدة الضموري المزمن أحياناً في غياب فقر الدم الوبيل، وقد يمثّل ذلك مرحلة مبكرة للاضطراب الذي سينجم عنه لاحقاً فقر الدم الوبيل.

تشير الدلائل الحديثة إلى أن ضمور مخاطية المعدة في حالة فقر الدم الوبيل هو نتيجة نهائية لتداخل العوامل الوراثية مع الآليات المناعية، وقد يكون التهاب المعدة الثانوي لأسباب أخرى عاملاً إضافياً.

١- العوامل الوراثية: من الواضح أن الشكل الولادي لفقر الدم الوبيل يُورَّث بصفة خلّة صبغية جسدية متنحية. وللعوامل الوراثية شأن في فقر الدم الوبيل عند الكهول؛ إذ أن ١٠٪ من المرضى لديهم مصاب آخر في العائلة بالجيل نفسه أو بجيل آخر، وتكون المستويات تحت الطبيعية للفيتامين B12 في المصل؛ والأضداد الذاتية للمعدة والأمراض المناعية الذاتية الأخرى موجودة أيضاً في أقارب المرضى، ويكون معظم المرضى من الزمرة الدموية A. ويحدث المرض في عدد أكثر عند سكان شمالي أوربا الذين لهم سمات فيزيائية مميزة، بشرة بيضاء وعيون زرق.

٢- عوامل المناعة الذاتية: يعد فقر الدم الوبيل اضطراباً مناعياً ذاتياً بسبب حدوثه بشكل أكثر من المتوقع عند المصابين باضطرابات مناعية ذاتية أخرى مثل فرط نشاط الدرق وقصور الدرق والتهاب الدرق لهاشيموتو، وأيّد هذه الفرضية اكتشاف الأضداد الذاتية للخلايا الجدارية المعدية وأضداد العامل الداخلي.

أ- أضداد الخلايا الجدارية: وُجدت أضداد الخلايا الجدارية للمعدة في ٨٥٪ على الأقل من المرضى المصابين بفقر الدم الوبيل، ووُجدت أيضاً في مصول ٣٥٪ من أقارب المرضى وفي ٣٠-٦٠٪ من المرضى الذين لديهم التهاب معدة ضموري مزمن من دون فقر دم وبيل وفي بعض الأشخاص الأسوياء خاصة النساء فوق سن السبعين.

ب- أضداد العامل الداخلي: يوجد نوعان من أضداد العامل الداخلي في مصل المصابين بفقر الدم الوبيل:

- الأضداد الحاصرة التي تثبط ارتباط الفيتامين B12 بالعامل الداخلي، وتوجد في ٥٠-٧٠٪ من المرضى.
- الأضداد الرابطة وهي تمنع ارتباط المعقد فيتامين B12 - عامل داخلي بالمستقبل الموجود على خلايا مخاطية اللفائفي.

توجد الأضداد الحاصرة أيضاً في عصارة المعدة في ٥٠-٧٠٪ من المصابين بفقر الدم الوبيل.

ج- كشفت أيضاً **تفاعلات المناعة المتواسطة خلوياً** الموجهة ضد العامل الداخلي في نسبة كبيرة من مرضى فقر الدم الوبيل.

التظاهرات السريرية:

البدء مخاتل عادة وتظهر الأعراض قبل عدة أشهر من مراجعة الطبيب، وتنجم معظم الأعراض عن فقر الدم وأهمها الوهن واللسان المتقرح والمذل paresthesia. يكون فقر الدم متوسط الشدة حين مراجعة المريض للطبيب وقد يكون خفيفاً أو غائباً. وقد تلون الصلبة بلون يرقاني خفيف.

يحدث في نحو ٥٠٪ من المرضى التهاب لسان يسبق أحياناً أعراض فقر الدم ومظاهره بأشهر أو سنوات، ويكون بشكل هجمات من تقرح اللسان، وأحياناً يكون كامل الفم والبلعوم مصابين، ويشكو المريض ألماً حارقاً عند البلع، ويكون اللسان طبيعياً حين الفحص مع وجود التقرح ولكن في الحالات الحادة تكون ذروة اللسان وجوانبه وأحياناً كامل اللسان بلون أحمر، وفي أثناء الهجمة تفقد حليمات الذوق ويصبح اللسان أملس ولمّاعاً، ويشفى اللسان المتقرح بسرعة بإعطاء الفيتامين B12.

يحدث الإسهال في نحو ٥٠٪ من المرضى ويأتي بشكل هجمات متكررة وقد يتناوب والإمساك، ومن الشائع وجود القهم وعسر الهضم وقد ينقص الوزن، ولما كانت تغذية معظم المرضى جيدة فيجب تحري سبب نقص الوزن لنفي إصابات مرافقة كسرطان المعدة. ومن الأعراض الأقل شيوعاً اللذع والغثيان والقياء والانزعاج الشرسوفي ووجود الغازات والألم البطني، وتشاهد ضخامة كبدية خفيفة، كما يُلحظ في ١٠٪ من المرضى ضخامة طحالية خفيفة. يشيع الترفع الحروري الخفيف في غياب الخمج، ويشكو المرضى اضطراب تبول، وقد ينقطع الطمث أحياناً، أو يحدث العقم الذي يزول بإعطاء الفيتامين B12.

قد يوجد أيضاً هبوط ضغط انتصابي، ويُهيئ فقر الدم لحدوث قصور قلب احتقاني، والتظاهرات النزفية نادرة ما عدا نزوف الشبكية التي تكون شائعة، وقد يرى البهاق.

التظاهرات العصبية والنفسية: شائعة **(الجدول ٣)** وقد تكون التظاهرة الأولى للمرض، وليس هناك علاقة بين شدة فقر الدم والتغيرات العصبية، وحين وجود الإصابة العصبية يكون فقر الدم موجوداً غالباً وقد تحدث من دون وجود فقر دم. تصيب الآفة التشريحية المرضية المادة البيضاء للحبال الخلفية والجانبية للنخاع الشوكي وقشرة المخ ويزول النخاعين فيها، وتُصاب الأعصاب المحيطية بالتنكس أيضاً.

تتظاهر إصابة الأعصاب المحيطية باعتلال عصبي محيطي في ٤٠٪ من المرضى، وتكون البداية في نهاية الطرف وتتقدم باتجاه المركز، وتكون آفة النخاع الشوكي ذات أهمية أكبر بسبب قلة استجابتها للعلاج. الشكوى البدئية هي الخدر والمذل في القدمين وتكون ثنائية الجانب ومتناظرة وتنتشر تدريجياً إلى الساقين ثم الفخذين. ويتلو الخدر ضعف في الرجلين وعدم ثبات المشية بسبب فقدان حس الوضعة وتتباطأ الحركات الدقيقة للأصابع وتغيب المنعكسات، ويصاب الحبل الخلفي في النخاع الشوكي في ١٥٪ من الحالات. ويلتهب العصب خلف المقلة ولاسيما عند الذكور المدخنين بشدة.

والاضطرابات النفسية الخفيفة شائعة وقد تكون السبب في مراجعة المريض للطبيب.

الموجودات المخبرية:

يراوح الخضاب من ٧-٩ غ/دل عند حضور المريض أول مرة، يرتفع حجم الكرية الوسطي MCV ويراوح من ١١٠-١٤٠ فمتولتر وقد يصل الى مقادير أعلى، وقد تُلحظ مقادير MCV طبيعية أو ناقصة حين وجود اضطرابات مشاركة كعوز الحديد، ويزداد MCH ويراوح بين ٣٣ و٣٨ بيكوغرام. ينقص

الشذوذات العصبية	الشذوذات النفسية
مذل	اكتئاب
ضعف حس الاهتزاز أو غيابه	زور (ذُهان كبريائي)
ضعف حس الوضعة أو غيابه	كسل
ضعف الحس أو إدراك الألم	تخليط حاد
رنح، مشية شاذة	هلوسات
تعب، فقد ذاكرة، عدم توجه، تغيم وعي	توهم
منعكسات ناقصة أو فرط منعكسات	أرق
نقص مقوية عضلية، ضعف	توجس
شناج spasticity	ذهان
علامة رومبرغ، علامة بابنسكي	فعالية عقلية بطيئة
ظاهرة ليرميت	ازورار (ذُهان تخيلي) paraphrenia
سلس بولي أو غائطي، إلحاح بولي	هوس mania
عقم، عنانة	حالات هلع panic
اضطراب حاسة الشم أو الذوق	تبدل الشخصية
ضعف الرؤية	انتحار

الجدول (٣) التظاهرات العصبية والنفسية الناجمة عن عوز الفيتامين B12



تعداد الكريات البيض نقصاً معتدلاً ويكون على حساب نقص العدلات. ونقص الصفيحات نقصاً معتدلاً، ونادراً ماتكون الشبكيات أكثر من ٢٪.

تكشف اللطاخة المحيطية **وجود الصفتين المميزتين** لفقر الدم ضخم الأرومات **وهما:** فرط تفصص العدلات (٦-١٠ فصوص)؛ والكريات الحمر الكبيرة البيضوية، ويُشاهد أيضاً العديد من الكريات الحمر متعددة الاصطباغ والكريات المرقطة والكريات الحمر المنواة.

يُظهر نقي العظم عدداً كبيراً من الشدفات والأشلاء ويكون مفرط الخلوية عادةً، ويكون تولد الحمر فعالاً بشدة ويسيطر عليه الأرومات الحمر الضخمة، ويكون تولد المحببات فعالاً ولكن نسبة السلسلة النقوية/ السلسلة الحمراء (E/M) منخفضة أو مقلوبة.

يزداد عدد الكريات الحديدية siderocyte الشاذة مع أن الكريات الحديدية الحلقية غير شائعة، وإذا حدث عوز حديد مشارك تنقص مخازن الحديد في النقي أو تغيب.

ينقص عمر الكرية الحمراء ويراوح بين ٢٧-٧٥ يوماً، ويزداد تركيز حديد المصل وكذلك فيريتين المصل، وينجم عن تكون الحمر اللافعال وزيادة تخرب الأرومات داخل النقي زيادة بيليروبين المصل الذي يكون عادةً بالمستويات العليا الطبيعية وقد يتجاوز ٢ملغ/دل على حساب البيليروبين اللامباشر، ويرتفع مقدار نازعة الهدروجين البنية LDH ويصل أحياناً الى مستويات عالية جداً.

التشخيص: يعتمد التشخيص الإيجابي على المظاهر التالية:

١- الصورة السريرية.

٢- صورة الدم ذي الكريات الكبيرة البيضوية وزيادة تفصص العدلات.

٣- وجود الأرومات الضخمة في نقي العظم.

٤- نقص مستوى الفيتامين B12 في المصل.

٥- إيجابية اختبار أضداد العامل الداخلي في المصل.

٦- الاختبار الوصفي لامتصاص الفيتامين B12 الموسوم.

٧- استجابة الشبكيات لكميات قليلة من الفيتامين B12.

٨- زيادة غاسترين المصل.

الإنذار: يعتمد على درجة إصابة الجهاز العصبي حين التشخيص واستجابته للعلاج، ومعظم المرضى ليس لديهم إصابة عصبية أو لديهم تبدلات عكوسة لذلك يكون الإنذار ممتازاً، والبقيا تعادل البقيا في الأشخاص الأسوياء تقريباً مع وجود خطورة زائدة خفيفة غير متوقعة نتيجة حدوث سرطان المعدة ولاسيما عند الذكور. أما عند المرضى الذين لديهم إصابات عصبية غير عكوسة فالإنذار يتعلق بالإصابة العصبية.

معالجة فقر الدم الوبيل:

تعتمد المعالجة على **المبادىء الأساسية التالية:** إعطاء الفيتامين B12، والمعالجة الداعمة، والمتابعة والكشف المبكر لسرطان المعدة.

١- المعالجة الفيتامين B12: الدعامة الرئيسية للمعالجة هي إعطاء الفيتامين B12 بجرعات كافية مدى الحياة، وأهداف المعالجة تصحيح فقر الدم، وإيقاف الأذيات العصبية، وتعويض مخازن الأنسجة بالفيتامين B12.

يعطى الفيتامين B12 بشكل هدروكسي كوبالامين أو سيانوكوبالامين حقناً عضلياً، والجرعة البدئية المنصوح بها هي ١٠٠٠مكغ من هدروكسي كوبالامين أو ١٠٠مكغ من سيانوكوبالامين تعطى يومياً مدة ٧ أيام، وحين حدوث استجابة بالشبكيات تُعطى الكمية نفسها كل يومين سبع مرات وبعد ذلك كل ٣-٤ أيام مدة أسبوعين حتى ثلاثة أسابيع، وهذه الجرعة تحفظ الصورة الدموية على نحو طبيعي وتعوِّض مخازن الجسم من الفيتامين B12، وتعطى الجرعة الداعمة من هدروكسي كوبالامين بمقدار ١٠٠٠مكغ كل ٣ أشهر مدى الحياة.

تتحسن الأعراض على نحو جيد بعد ٢-٣ أيام من البدء بالعلاج مع الشعور بحالة عامة أفضل وعودة الشهية حتى قبل الاستجابة الدموية، يتحسن التهاب اللسان بسرعة وكذلك أعراض فقر الدم.

دموياً: تكون العلامة الأولى للاستجابة ارتفاع عدد الشبكيات منذ اليوم الثاني أو الثالث للعلاج ويصل إلى الحدود القصوى في اليوم السادس حتى الثامن؛ ثم يحدث الهبوط التدريجي حتى تصل إلى الحد الطبيعي في اليوم العشرين. وتزداد كمية الخضاب تدريجياً وتعود إلى الحد الطبيعي في الأسبوع الخامس أو السادس. يرتفع تعداد البيض ليصل إلى الحد الطبيعي وتكون الاستجابة متأخرة قليلاً عن استجابة الشبكيات وتختفي العدلات مفرطة التفصص خلال أسبوعين، ويعود عدد الصفيحات إلى الحد الطبيعي وكذلك بيليروبين المصل والحديد وفولات الكريات الحمر وLDH.

ينقص البوتاسيوم بعد المعالجة ولا سيما في المرضى الذين لديهم بوتاسيوم مصل ناقص نسبياً قبل العلاج وفي الذين لديهم فقردم شديد، وقد يحدث الموت المفاجىء بسبب

انخفاض البوتاسيوم الشديد الناجم عن دخوله السريع من المصل الى الأرومات الحمر والنقوية المتكاثرة، لذلك يجب تقييم بوتاسيوم المصل قبل البدء بالعلاج.

يستمر ضمور غشاء المعدة المخاطي واللاكلوريدرية من دون تبدل، ويعوض الحديد في حال عوزه.

المعالجة بالفيتامين B12 تُتْبع بتراجع اعتلال الأعصاب وتوقُف الإصابة أو تحسنها على نحو بطيء إلى حد ما في تنكس الحبل الشوكي المشترك تحت الحاد.

٢- المعالجة الداعمة: يوضع المريض المصاب بفقر دم معتدل بوضعية الراحة التامة حتى يرتفع الخضاب إلى ٩-١٠غ/دل، ويتحسن قصور القلب الاحتقاني بارتفاع الخضاب. وفي المرضى المصابين بمضاعفات عصبية يتحسن الضعف العضلي بالعلاج الفيزيائي، وإذا وجد الشلل السفلي يجب أن توجه العناية لتجنب أخماج الجهاز البولي والخشكريشات.

يجب تجنب نقل الدم ما أمكن ذلك، وإذا احتاج الأمر بسبب الوهط الدوراني أو الزلة التنفسية في أثناء الراحة أو قصور القلب عالي النتاج أو نقص التروية القلبية المعندة؛ فيفضَل نقل الكريات الحمر.

٣- المتابعة والكشف المبكر لسرطان المعدة: يجب إجراء الفحص الدموي والسريري كل ستة أشهر بعد عودة الخضاب إلى الحد الطبيعي وذلك لتقييم العلاج، ولكشف سرطان المعدة باكراً.

إن خطر الإصابة بسرطان المعدة في المصابين بفقر الدم الوبيل (الذكور خاصة) أكثر بثلاث مرات من الناس العاديين.

الأسباب الأخرى لعوز الفيتامين B12:

١- العوز الغذائي: يحدث فقرالدم ضخم الأرومات بعوزالفيتامين B12 في الأشخاص الذين لا يتناولون اللحوم والمنتجات الحيوانية كالبيض والحليب ومشتقاته (النباتيين الشديدين)، ويستجيب فقر الدم سريعاً للعلاج بالفيتامين B12 حقناً عضلياً كما في فقر الدم الوبيل، ويجب إضافة الفيتامين B12 بالجرعات الفيزيولوجية ٥-١٠مكغ يومياً لمنع النكس.

٢- استئصال المعدة التام: يؤدي استئصال المعدة التام إلى فقدان العامل الداخلي على نحو كامل يتلوه فشل امتصاص الفيتامين B12، وإذا لم يُعوَض الفيتامين B12 حقناً يحدث فقر دم ضخم الأرومات بعد ٢-٥ سنوات بسبب نضوب مخازن الجسم من هذا الفيتامين، ويعالج كما في فقر الدم الوبيل ويُنصَح بعد استئصال المعدة التام إعطاء الفيتامين B12 وقائياً حقناً بجرعة ١٠٠٠مكغ من هدروكسي كوبالامين كل ثلاثة أشهر مدى الحياة.

٣- استئصال المعدة الجزئي: يحدث فقر الدم في ٥٠٪ من المرضى بعد استئصال المعدة الجزئي وينجم في السنوات الأولى التالية للجراحة عن عوز الحديد، أما فقر الدم ضخم الأرومات الناجم عن عوز الفيتامين B12 فهو أقل حدوثاً ويظهر في السنوات التالية، وينجم عن فقد المخاطية المفرزة للعامل الداخلي وضمور القسم المتبقي من المعدة، كما تسهم اللاكلوريدرية وعوز الببسين في حدوثه ويعالج كما في فقر الدم الوبيل.

٤- تناول المواد الأكالة corrosive: يظهر فقر الدم ضخم الأرومات بعد تخرب مخاطية المعدة بسبب تناول المواد الأكالة.

٥- النمو الجرثومي الشاذ في الأمعاء الدقيقة: تسبب الشذوذات التشريحية في الأمعاء الدقيقة ركودة تسمح بنمو جرثومي شاذ، وهذه الجراثيم من المحتمل أن تنافس الفيتامين B12 على الارتباط بالعامل الداخلي وبالتالي تمنع امتصاصه. وتشمل هذه الشذوذات الرتوج والمفاغرات والنواسير والعرى العمياء والتضيقات، وكذلك تصلب الجلد والداء النشواني. يُعالج فقر الدم ضخم الأرومات كما في فقر الدم الوبيل، ويصحح الشذوذ التشريحي جراحياً إن أمكن.

٦- الآفات التي تصيب نهاية اللفائفي: كالالتهاب أو النواسير أو الاستئصال أو الأذية الشعاعية أو الالتهابية، وينجم عنها فشل في امتصاص الفيتامين B12.

٧- داء شريطية السمك (العوساء Bothriocephalus العريضة): تسبب هذه الدودة فقر دم ضخم الأرومات بسبب عوز الفيتامين B12. تتوضع هذه الدودة في القسم العلوي من الأمعاءالدقيقة وتأخذ الفيتامين B12 من الأغذية مسببة نقص المقدار المتوافر للامتصاص. تكثر شريطية السمك في البلدان الاسكندنافية وروسيا واليابان، و٢٠٪ من الفنلنديين مصابون بها بسبب تناول السمك المطبوخ غير الناضج على نحو كافٍ؛ بيد أن ٣٠٠٠/١ فقط لديهم فقر دم ضخم الأرومات، ويعالج بإعطاء الفيتامين B12 عضلياً مع معالجة الدودة المعالجة المناسبة.

٨- سوء امتصاص الفيتامين B12 المحدث بالأدوية: شُوهد اضطراب امتصاص الفيتامين B12 يرافق تناول العديد من الأدوية وأهمها: حمض بارا أمينو ساليسيليك (PAS) في مرضى يعالجون به لإصابتهم بالتدرن؛ والنيومايسين والكولشيسين والاوميبرازول والايتانول والميتفورمين وكلور

البوتاسيوم بطيء التحرر؛ والسيميتيدين والكولسترامين. وعلى الرغم من مستويات الفيتامين B12 الناقصة في المصل فقد سُجلت حالات نادرة من فقر الدم ضخم الأرومات الصريح، ويغيب سوء الامتصاص بعد أسبوعين من إيقاف الدواء.

٩- سوء امتصاص الفيتامين B12 الانتقائي العائلي (متلازمة ايميرزلند-غراسبيك): يتميز هذا المرض الوراثي بفقر دم ضخم الأرومات، ويتوضع الجين المسؤول على الصبغي (١٠).

المرضى المصابون بهذا الاضطراب غير قادرين على امتصاص الفيتامين B12 في اللفائفي، ويُعتقد أن السبب وجود مستقبلات مَعيبة للمعقد فيتامين B12 - عامل داخلي في اللفائفي أو غياب هذه المستقبلات. يستجيب فقر الدم للعلاج بالفيتامين B12 استجابة كاملة.

١٠- عوز العامل الداخلي الخلقي، والعامل الداخلي الشاذ وظيفياً: يتميز بفشل إفراز العامل الداخلي أو إفراز عامل داخلي شاذ وظيفياً وغير قادر على ربط الفيتامين B12، أو أن المعقد فيتامين B12 - عامل داخلي لا يستطيع الارتباط بمستقبلات اللفائفي. وتُورَث الحالة صفة صبغية جسدية متنحية، ويستجيب فقر الدم استجابة جيدة للعلاج بالفيتامين B12 حقناً عضلياً.

١١- أمراض المعثكلة المزمنة: قد يحدث نقص في امتصاص الفيتامين B12 في المرضى المصابين بقصور معثكلة مزمن خارجي الإفراز؛ بسبب الفشل في تحطيم ارتباط الفيتامين B12 بالبروتينات R اللعابية في الأمعاء الدقيقة؛ وبالتالي عدم انتقال الفيتامين B12 إلى العامل الداخلي، ويتحسن الامتصاص بإعطاء إنزيمات المعثكلة فموياً، وعلى الرغم من مستويات الفيتامين B12 المتدنية في المصل فإن حدوث فقر دم ضخم الأرومات نادر.

١٢- متلازمة زولينجر - اليسون: ينقص امتصاص فيتامين B12 من دون وجود فقر دم ضخم الأرومات - على الأرجح - بسبب انخفاض pH محتوى الأمعاء.

١٣- الديال الدموي: تكون مستويات الفيتامين B12 منخفضة في المرضى الخاضعين للديال الدموي المستمر، ويستجيب النقص لإعطاء الفيتامين B12 حقناً عضلياً.

١٤- داء الذرب المداري والاعتلال المعوي المحدث بالأدوية: ينجم فقر الدم ضخم الأرومات في هذه الأمراض عن عوز الفولات، ولكن أحياناً يُشاهد عوز الفيتامين B12.

١٥- الإصابة بفيروس نقص المناعة البشري (HIV): شُوهدت مستويات مصلية منخفضة من الفيتامين B12 في نحو ٢٠-٣٠٪ من المصابين بمتلازمة نقص المناعة المكتسب AIDS، والشذوذات الدموية عادةً غير موجودة ماعدا وجود فرط تفصص العدلات، ويبدو أن امتصاص الكوبالامين يكون ضعيفاً.

ثانياً- عوز الفولات:

ينجم عوز الفولات عن **أسباب عديدة هي:**

١- العوز الغذائي.

٢- الحاجة الزائدة: الكحولية والتشمع، والحمل والإرضاع، سن الرضاع، الأمراض التي يرافقها تكاثر خلوي سريع.

٣- سوء امتصاص الفولات الولادي.

٤- عوز الفولات المحدث بالأدوية.

٥- قطع الأمعاء الواسع، قطع الصائم.

٦- داء الذرب المداري tropical sprue.

٧- الداء البطني celiac disease.

التظاهرات الدموية لعوز الفولات وعوز الفيتامين B12 متماثلة؛ أي فقر الدم ضخم الأرومات، ولكنهما يختلفان إلى حد بعيد في وضعهما السريري. يحدث عوز الفولات على الأغلب في أشخاص تغذيتهم سيئة، أما الفيتامين B12 فنادراً ما ينقص لأسباب قوتية بسبب مخزونه الوافر في الجسم، لذلك فالقصة الغذائية المأخوذة جيداً قد تكون كافية للتمييز بينهما. وتقليدياً؛ تُعد التظاهرات العصبية والنفسية الفرق السريري الرئيسي بين عوز الفيتامين B12 وعوز الفولات، وعندما تحدث فإنها تدعم بقوة تشخيص عوز الفيتامين B12.

١- عوز الفولات الغذائي: للقوت غير الكافي دور مهم في معظم حالات عوز الفولات، وإن لم يكن السبب الوحيد فهو عامل مساعد، وقد تؤدي فترة قصيرة من الحرمان القوتي إلى عوز الفولات في شخص سليم.

تكون مخازن الفولات في الجسم كافية مدة ٢-٤ أشهر بعد بدء العوز القوتي، في حين تستمر مخازن الفيتامين B12 عدة سنوات، ومع الحرمان من الفولات فإن التبدل الأول هو نقص تركيز فولات المصل ويحدث بعد أسبوعين فقط، وتنخفض فولات الكريات الحمر بعد نحو (١٧) أسبوعاً ويصبح النقي ضخم الأرومات في الأسبوع (١٨)، ويظهر فقر الدم في الأسبوع (٢٠).

يكثر عوز الفولات على نحو خاص في المناطق المدارية مثل الهند وبورما وسنغافورا وماليزيا وفي المناطق الاستوائية في إفريقيا. في هذه المناطق يكون القوت غير كافٍ نتيجة للفقر الشديد. يتميز القوت المرافق ظهور عوز الفولات

بسيطرة النشاء والحبوب مع بروتين حيواني قليل نسبياً وكذلك قلة الخضار الخضراء الطازجة.

يوجد عوز الفولات الغذائي أيضاً في المناطق المعتدلة في أمريكا الشمالية: لكن حدوث فقر الدم ضخم الأرومات الصريح غير شائع، وتسهم عوامل عديدة في حدوث العوز في هذه المناطق أهمها: الاضطرابات العقلية والمرض المزمن والكحولية والفقر.

ومن أسباب عوز الفولات الغذائي يُذكر العمر المتقدم؛ إذ يعيش كبار السن وحدهم ومعظمهم نساء بلا أسنان. يرافق عوزَ الفولات الغذائي غالباً أعواز تغذوية أخرى كجزء من الصورة العامة لسوء التغذية، ومن الشائع خصوصاً ترافق عوز الفولات وعوز الفيتامين C؛ لأنهما كليهما يتخربان بسهولة بطبخ الطعام.

٢- الكحولية والتشمع: شُوهد فقر الدم ضخم الأرومات في ٢٠-٤٠٪ من الكحوليين المقبولين في المستشفى لأنهم مرضى على نحو خطير، وفي قليل من الكحوليين الذين لا يلازمون الفراش، وقد يُضاعف التشمع كثيراً الصورة السريرية. ينجم فقر الدم ضخم الأرومات في المرضى الكحوليين عن عوز الفولات، وتكون مستويات الفيتامين B12 سوية أو مزدادة.

٣- الحمل: كان الحمل سابقاً السبب الأكثر شيوعاً لكل اضطرابات عوز الفولات؛ لكن فقر الدم ضخم الأرومات في الحمل أصبح أقل شيوعاً الآن: لأن الوقاية قبل الولادة بالفولات أصبحت إجراءً منوالياً؛ وتكون الحاجة الزائدة إلى الفولات بالتشارك مع المأخوذ القوتي الفقير هي السبب عادة.

٤- الرضع والأطفال: في عام ١٩٤٦ لاحظ زويلر ورفاقه حدوث فقر الدم ضخم الأرومات بعوز الفولات عند الرضع (بعمر ٢-١٦ شهراً) الناجم عن الحاجات الزائدة وعدم كفاية القوت؛ لكن فقر الدم ضخم الأرومات بعوز الفولات غير شائع الآن بين الرضع في البلدان الغنية والمتطورة؛ ولكنه يشاهد باستمرار في مناطق سوء التغذية الواسعة الانتشار.

يحتوي كل من حليب البشر وحليب البقر على نحو ٥٠مكغ/لتر من الفولات، لذلك فإن حاجات الرضيع من الفولات يُمكن أن تُشبَع بالحليب وحده؛ لكن الغلي يؤدي إلى إنقاص محتوى الحليب من الفولات. يجب تمييز عوز الفولات القوتي عند الرضَع من فقر الدم ضخم الأرومات الناجم عن اضطرابات أخرى في هذه الفئة العمرية، وتتضمن هذه الاضطرابات فقر الدم الوبيل الخلقي، وسوء امتصاص الفيتامين B12 الانتقائي العائلي، وعوز الفيتامين B12 عند رضَع لدى أمهاتهم عوز فيتامين B12 تحت سريري.

٥- التكاثر الخلوي السريع: شُوهد عوز الفولات مع ظهور أرومات ضخمة كمضاعفة لاضطرابات الدم الانحلالية المزمنة مثل: فقر الدم المنجلي والثالاسيميا وتكور الكريات الوراثي وفقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي المكتسب وعوز غلوكوز-٦- فوسفات دي هدروجيناز (G-6PD)، والبيلة الانتيابية الليلية.

يُشاهد عوز الفولات أيضاً في تليف النقي وفقر الدم بالأرومات الحديدية والابيضاض وورم النقي العديد والصدف، وفي هذه الاضطرابات تتكاثر الكريات الحمر أو عناصر النقي الأخرى أو النسج الظهارية تكاثراً سريعاً فتزداد بذلك الحاجة إلى الفولات ضمن هذه الظروف.

٦- سوء امتصاص الفولات الخلقي: اضطراب نادر جداً.

٧- عوز الفولات المحدث بالأدوية: شُوهد فقر دم ضخم الأرومات في أقل من ١٪ من المرضى الذين يتناولون مضادات الاختلاج: فينيتوئين، بيريميدين، كاربامازبين، فينوباربيتال؛ كل وحده أو بالتشارك، وعلى الرغم من أن فقر الدم ضخم الأرومات المهم سريرياً نادر؛ فإن عوز الفولات الخفيف مع كثرة الكريات الكبيرة من دون وجود فقر دم هو الشائع نسبياً، ويبدو أن الشذوذات تنجم عن عوز الفولات.

٨- الذرب المداري والداء البطني: الذرب المداري (أو السبرو الاستوائي) والداء البطني اضطرابان متشابهان يُسبب كلاهما حالة عامة من سوء الامتصاص المعوي تتميز بإسهال دهني وفقد وزن وضعف ووهن وعوز مجموعة واسعة من المغذيات. يتميز كلا المرضين نسيجياً بدرجات مختلفة من ضمور الزغابات المعوية مع زوال السطح المعوي.

في الذرب المداري يتطور فقر الدم ضخم الأرومات بعد نحو ستة أشهر من بدء الأعراض، وينجم عن امتصاص كل من الفولات والفيتامين B12 امتصاصاً ضعيفاً بسبب الآفات المعوية المعممة، ويستجيب المرضى للمعالجة بالفولات.

السبب الأكثر شيوعاً لفقر الدم عند الأطفال المصابين بالداء الزلاقي (البطني) هو عوز الحديد، ولكن عوز الفولات يحدث أيضاً في ٤٠٪ من الحالات، أما عوز الفيتامين B12 فنادر. يشاهد في نحو ٩٠٪ من المرضى المصابين بالشكل الكهلي من الداء الزلاقي سوء امتصاص فولات وعوز فولات، في حين يظهر في ٤٠٪ منهم تقريباً سوء امتصاص الفيتامين B12 وعوزه، وربما كان ذلك لأن اللفائفي غالباً مايكون غير مصاب. ينقص امتصاص الحديد وتكون مخازن الحديد غالباً ناقصة، وللحصول على استجابة دموية مثالية لإعطاء

الفولات أو الفيتامين B12 قد يكون من الضروري إعطاء معالجة بالحديد مرافقة أو تالية.

ثالثاً- فقر الدم ضخم الأرومات الوراثي وفقر الدم ضخم الأرومات المحدث بالأدوية:

هناك حالات تترافق وفقر دم ضخم الأرومات لكن من دون عوز فيتامين B12 أو عوز فولات، وتشمل هذه الاضطرابات: الشذوذات الموروثة، والاضطرابات المتعلقة بالأدوية والذيفانات.

١- الاضطرابات الموروثة المؤثرة في تركيب DNA:

كل الاضطرابات الوراثية نادرة وتُوَرَّث على الأرجح خلاّت صبغية جسدية متنحية.

أ- البيلة الهوموسستينية وبيلة ميتيل مالونيل الحمضية: يوجد ما لا يقل عن ١١ اضطراباً وراثياً مختلفاً ترافقها بيلة الميتيل مالونيل الحمضية أو البيلة الهوموسستينية أو كلتاهما، وغالباً ترافقها هذه الاضطرابات وفقر الدم وقلة البيض وقلة الصفيحات، وفي بعض الحالات يُلاحظ فقردم ضخم الأرومات صريح، وبعض هذه الاضطرابات وليس كلها تستجيب لإعطاء الفيتامين B12 بجرعات كبيرة.

ب- نقل الفيتامين B12 الشاذ: الترانسكوبالامين (TCII) اهو البروتين الفيزيولوجي الناقل للفيتامين B12 وتعتمد الخلايا عليه لتزويدها بالفيتامين، ويُورَّث فَقْدُ TCII أو وجود جزيئات شاذة منه بصفة خلَّة صبغية جسدية متنحية، والاضطراب نادر جداً ومميت.

ج- بيلة حمض الأوروتيك orotic aciduria: هي اضطراب استقلاب البيريميدين يُوَرَّث بصفة خلَّة صبغية جسدية متنحية، وهو يُمثِّل عيباً في تركيب يوريدين ٥َ مونوفوسفات.

هذه الحالة لا تستجيب للعلاج بالفيتامين B12 أو بالفولات، لكنها تتحسن بعد إعطاء اليوريدين الفموي بجرعة ١٠٠-٢٠٠ ملغ/كغ/يوم.

د- فقر الدم المستجيب للثيامين (TRMA): هو مثلث من الأعراض يتألف من فقر دم ضخم الأرومات؛ وداء سكري؛ وصمم عصبي حسي. يعالج المرضى بجرعات عالية من الثيامين (٥٠- ١٠٠ملغ باليوم).

٢- فقر الدم ضخم الأرومات المحدث بالأدوية:

قد يحدث فقر الدم ضخم الأرومات نتيجة سمية يمكن التنبؤ بها لمجموعة مختلفة من الأدوية المستخدمة في العلاج الكيميائي للابيضاض والأورام الصلدة، وفي كبت المناعة.

أ- ضادات الفولات: الميتوتركسات وضادات الفولات الأخرى تعمل على تثبيط مُرجِعة الهدروفولات الثنائية.

ب- ضادات البورين: مثل ٦- مركابتوبورين و٦- ثيوغوانين والآزاثيوبرين، وهي تسبب تثبيط نقي العظم وقلة كريات شاملة.

ج- ضادات البيريميدين: بعض ضادات البيريميدين مثل ٥- فلورويوراسيل 5FU تسبب فقر دم ضخم الأرومات خفيفاً، وكذلك يسبب دواء سيتوزين أرابينوزيد المثبط للريبونيوكليتيد فقر دم ضخم الأرومات.

د- زيدوفودين Zidovudine: يُستخدم في علاج متلازمة نقص المناعة المكتسب AIDS ويسبب فقر دم ضخم الأرومات شديداً.

هـ- موانع الحمل الفموية: يترافق الاستخدام المديد لموانع الحمل الفموية ونقص مستويات فولات المصل وفولات الكريات الحمر، ويحدث أحياناً فقر دم ضخم الأرومات.

و- مضادات الاختلاج: الأدوية المضادة للاختلاج الرئيسية هي دي فينيل هيدانتوئين، فينوباربيتال، وبريميدون، وهي تسبب أحياناً نقص فولات المصل وفولات الكريات الحمر وفي السائل الدماغي الشوكي.

ز- أكسيد النتروز: غاز يستخدم في التخدير، ويتفاعل مع الكوبالامينات المُرْجَعة ليشكل كوبالامينات مؤكسدة غير فعّالة. يحدث فقر دم ضخم الأرومات أو شذوذات عصبية أو كلاهما معاً في المرضى المتعرضين لأكسيد النتروز، وتتحسن التظاهرات العصبية تدريجياً بجرعات كبيرة من الفيتامين B12.

ح- الزرنيخ: يؤثر الزرنيخ تأثيراً سمياً في تكون الحمر وتبدو تبدلات أرومية ضخمة أحياناً في المرضى المعرضين للزرنيخ.

فقر الدم اللاتنسجي

حنان السابق

فقر الدم اللاتنسجي aplastic anaemia هو نقص الخلايا الشامل في الدم المحيطي الذي يرافقه نقص شامل شديد في تكون عناصر النقي (للسلاسل: المحببة والحمراء والنواءات).

معدل الحدوث سنوياً (٢-٥) مليون نسمة.

وتعرّف الحالات الشديدة بوجود خلوية النقي دون ٢٥٪، أو خلوية النقي < ٥٠٪ ونقص تكوّن طلائع الحمر دون ٣٠٪ مع وجود عاملين على الأقل مما يلي:

- عدلات دون ٥٠٠ كرية/ ميكرو لتر في الدم المحيطي.
- صفيحات الدم أقل من ٢٠,٠٠٠ صفيحة/ ميكرولتر.
- الشبكيات ٠٠- ٠,٥٪.
- معدل الشبكيات المصحح < ١ دائماً.

هذا المرض نادر الحدوث في السنة الأولى من العمر، ويرتفع معدل حدوثه في أعمار بين ٢٠-٦٠ سنة.

الإمراض:

هناك عدة آليات مسؤولة عن فقر الدم اللاتنسجي، منها:

- الكبت المناعي لتكوّن عناصر الدم.
- وجود خلل وراثي ضمن الخلايا الجذعية.
- أذية سمّية موجهة للخلايا الجذعية أو طلائعها.

السببيات:

أولاً- مكتسبة:

١- مجهولة السبب.

٢- فقر الدم كبير الكريات (نقص حمض الفوليك أو فيتامين B12).

٣- الكبت المناعي الذاتي لتكوّن الدم المتواسط بالخلايا اللمفاوية التائية.

٤- المواد الكيميائية: كالبنزين ومبيدات الحشرات.

٥- الأخماج: الإصابة بالفيروس المضخم للخلايا cytomegalovirus، وداء كثرة الوحيدات الخمجية infectious mononucleosis، والتهاب الكبد الفيروسي من نمط non A non B non C خلال الأسابيع التالية للخمج حتى الأشهر الثمانية الأولى للالتهاب، الإصابة بفيروس عوز المناعة المكتسب human immunodeficiency virus، والإصابة بفيروس parvovirus - P19، ونادراً ما يؤدي التدرن إلى نقص عناصر الدم المحيطي.

٦- ورم التوتة thymóma يسبّب نقص تنسج الكريات الحمر فقط.

٧- متلازمة عسر تنسج النقي myelodysplastic syndrome (MDS).

٨- أمراض النسيج الضام.

٩- تشعيع العظام الغنية بنقي العظم تشعيعاً مكثفاً.

١٠- البيلة الخضابية الانتيابية الليلية paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH).

١١- الحمل، وقد يتأخر إلى ما بعد الولادة في بعض المرضى.

١٢- الخباثات الدموية: الابيضاضات الحادة (اللمفية والنقوية) - اللمفومات (هودجكين - لاهودجكين)، ورم النقي المتعدد multiple myeloma، الابيضاض بالخلايا المشعّرة hairy cell leukemia (HCL)- تليف النقي myelofibrosis.

١٣- الانتقالات الورمية لنقي العظم.

١٤- داء غوشر Gaucher's disease وغيره من أدواء الاندخال، وهي نادرة.

١٥- **الأدوية:** وأكثرها شيوعاً في إحداث فقر الدم اللاتنسجي:

أ- الأدوية السامة للخلايا مثل: بوسلفان busulfan - ميتوتركسات - cytarabine سيكلوفوسفاميد - ٦ مركابتوبورين.

ب- الصادات: كلورامفينيكول سفالوسبورين- البنسيلينات.

ج- مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية.

د- أدوية الصرع كاربامازين - إيتسوكسيميد ethosuximide - هيدانتوئين.

هـ- مضادات الدرقية.

و- أدوية الملاريا: مثل كيناكرين.

ز- أدوية أخرى: السلفوناميدات- بنسيلامين - أملاح الذهب.

وقد سُجّلت إصابات يعود سببها إلى ما ينوف على ثلاثين دواء. والجدول (١) يبين أهم مسببات نقص عناصر الدم المختلفة.

ثانياً- وراثية:

١- **فقر دم فانكوني Fanconi anemia**: مرض يورّث بصفة جسمية متنحية، تبدأ الإصابة سريرياً بالتدريج ووسطياً

فقر الدم اللاتنسجي	aplastic anemia
البيلة الخضابية الانتيابية الليلية	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)
عسر تنسج النقي	myelodysplastic syndromes (MDS)
الابيضاض الحاد	acute leukemia
الابيضاض النقوي الحاد	acute myelogenous leukemia
الابيضاض اللمفي الحاد	acute lymphoblastic leukemia
الهجمة الأرومية للابيضاض النقوي المزمن	blast crisis of chronic myelogenous leukemia
اضطرابات التكاثر اللمفية:	lymphoproliferative disorders
لمفومة هودجكين	Hodgkin's lymphoma
لمفوما لاهودجكين	non - Hodgkin's lymphoma
ورم نقي متعدد	multiple myeloma
الابيضاض بالخلايا المشعرة	hairy cell leukemia
الانتقال السرطاني	metastatic carcinoma
تليف النقي	myelofibrosis
عوز فيتامين ب ١٢ وحمض الفوليك	vitamin B12 or folic acid deficiency
فرط الطحالية	hypersplenism
داء غوشر وغيره من أدواء الاختزان	Gaucher's disease or other storage pool diseases
إنتان الدم (ولاسيما بالمكورات الرئوية)	sepsis (especially pneumococcal)
المرض الحبيبومي ضمن نقي العظم	granulomatous disease involving the bone marrow
الفطار الكرواني	coccidioidomycosis
داء النوسجات	histoplasmosis
المتفطرات الطيرية داخل الخلية	Mycobacterium avium intracellulare
المتفطرات الدرنية	Mycobacetrium tuberculosis
فيروس عوز المناعة	human immunodeficiency virus
الاضطرابات الرثوية	rheumatological disorders
التهاب المفاصل الروماتوئيدي	rheumatoid arthritis
الذآب الحمامي الجهازي	systemic lupus erythematosus

الجدول (١) التشخيص التفريقي لنقص عناصر الدم

بعمر ٦-٨ سنوات، تصادف تشوهات خلقية عند ثلثي المصابين، أكثرها شيوعاً صغر الرأس وصغر العينين وغياب الكعبرة والإبهام، وتشيع تشوهات القلب والكلية والعين، ويشاهد قصر القامة وتصبغات جلدية (بقع قهوة بالحليب) عند أغلب المصابين مع قصور الغدد الصم.

مخبرياً: نقص الصفيحات الذي يتظاهر بالكدمات،

ويتلوها فقر الدم ونقص البيض، وزيادة الخضاب F (٥-١٥٪) قبل ظهور تبدلات النقي من نقص شامل في طلائع الحمر والمحببات الذي يرافقه نقص شديد في عناصر الدم المحيطي، الكريات الحمر كبيرة يبلغ حجمها الوسطي MCV ٩٥-١٠٥ فميتولتر، وقد يسبق ظهورُها نقصَ التنسج بعدة سنوات. ويظهر تأذي الصبغيات في لمفاويات الدم المحيطي من تكسرات وفراغات gaps وتبادلات وارتدافات داخلية endoreduplication بنسبة عالية (١٠-٧٠٪). يعالج المرض بالستيروئيدات الأندروجينية على نحو دائم تقريباً للإبقاء على الاستجابة الدموية، فهي تحث على تكوّن عناصر الدم. إلى جانب المعالجة العرضية بالصادات ونقل الدم.

وقد يؤدي زرع الخلايا الجذعية الخَيْفي (آتٍ من فرد آخر من النوع نفسه) allogeneic stem cell transplantation إلى الشفاء من المرض مع بقاء خطورة حدوث الابيضاض النقوي الحاد.

٢- خلل التقرن الخلقي dyskeratosis congenita: يجب تفريقه عن فانكوني، وهو يتميز بوجود شذوذات مخاطية جلدية وتبدلات بالأظفار منذ الطفولة، ويظهر فقر الدم اللاتنسجي في مرحلة البلوغ الباكر.

٣- متلازمة Schwachman - Diamond syndrome: تنتقل بصفة وراثية جسمية متنحية، وتتظاهر بقصور المعثكلة ونقص العدلات في الدم، يؤدي في نهاية الأمر إلى فقر دم لا تنسجي. قد تشفى بزرع الخلايا الجذعية الخيفي.

٤- متلازمة كوستمان Kostmann's syndrome: متلازمة عائلية تتميز بحدوث نقص شديد بالعدلات ناجم عن وجود اضطراب جيني يسبِّب توقف إنتاج مكوّنات الدم في نقي العظم.

٥- فقر الدم اللاتنسجي العائلي familial aplastic anaemia: هو شكل مختلف عن فانكوني، يتميز معظم المرضى المصابون به بقصر القامة ونقص عناصر الدم مع زيادة نتاج القلب. يعالج بنقل الدم تبعاً للحاجة السريرية ونسبة خضاب الدم.

أهم التظاهرات السريرية الناجمة عن نقص عناصر الدم:

- الوهن والتعب والزلة الجهدية نتيجة فقر الدم.
- الأخماج التنفسية العلوية والتهاب النسج الخلوي نتيجة نقص البيض.
- الكدمات والفرفريات والرعاف والنزوف نتيجة نقص الصفيحات.

الفحص الفيزيائي: ظهور علامات خاصة بالأخماج أو فقر الدم (شحوب) أو النزوف (فرفريات)، ومن النادر حدوث اعتلال العقد اللمفاوية أو تضخم الطحال.

الموجودات المخبرية:

في الدم المحيطي: يشاهد **نقص عناصر الدم:**

١- الكريات الحمر: سوية الحجم والصباغ، وقد تكون كبيرة الحجم.

٢- الصفيحات: ناقصة العدد.

٣- الكريات البيض: قلة العدلات والوحيدات، والانخفاض الشديد في العدلات علامة إنذارية سيئة للغاية. أما اللمفاويات فتبقى طبيعية تقريباً.

٤- الشبكيات: ناقصة.

الشبكيات المصححة هي نسبة الشبكيات المئوية × (HCT المريض / HCT الطبيعي (٤٥٪))

وهي تعكس بدقة درجة تنسج السلسلة الحمراء، وانخفاض معدل الشبكيات < ٠,٥ يوجه بقوة للاتنسج النقي.

٥- يرتفع حديد المصل، وتنقص السعة الرابطة للحديد.

خزعة نقي العظم bone marrow biopsy:

تبدي زيادة الخلايا الشحمية ومخزون الحديد ونقصاً شديداً في خلوية النقي مع زيادة اللمفاويات والبلازميات زيادة نسبية (الشكل ١).

التشخيص التفريقي لنقص عناصر الدم مع نقيٍّ ناقص الخلوية:

١- فقر دم لا تنسجي.

٢- عسر تنسج النقي، أو ابيضاض نقوي حاد acute myeloid leukemia مع نقص تنسج النقي.

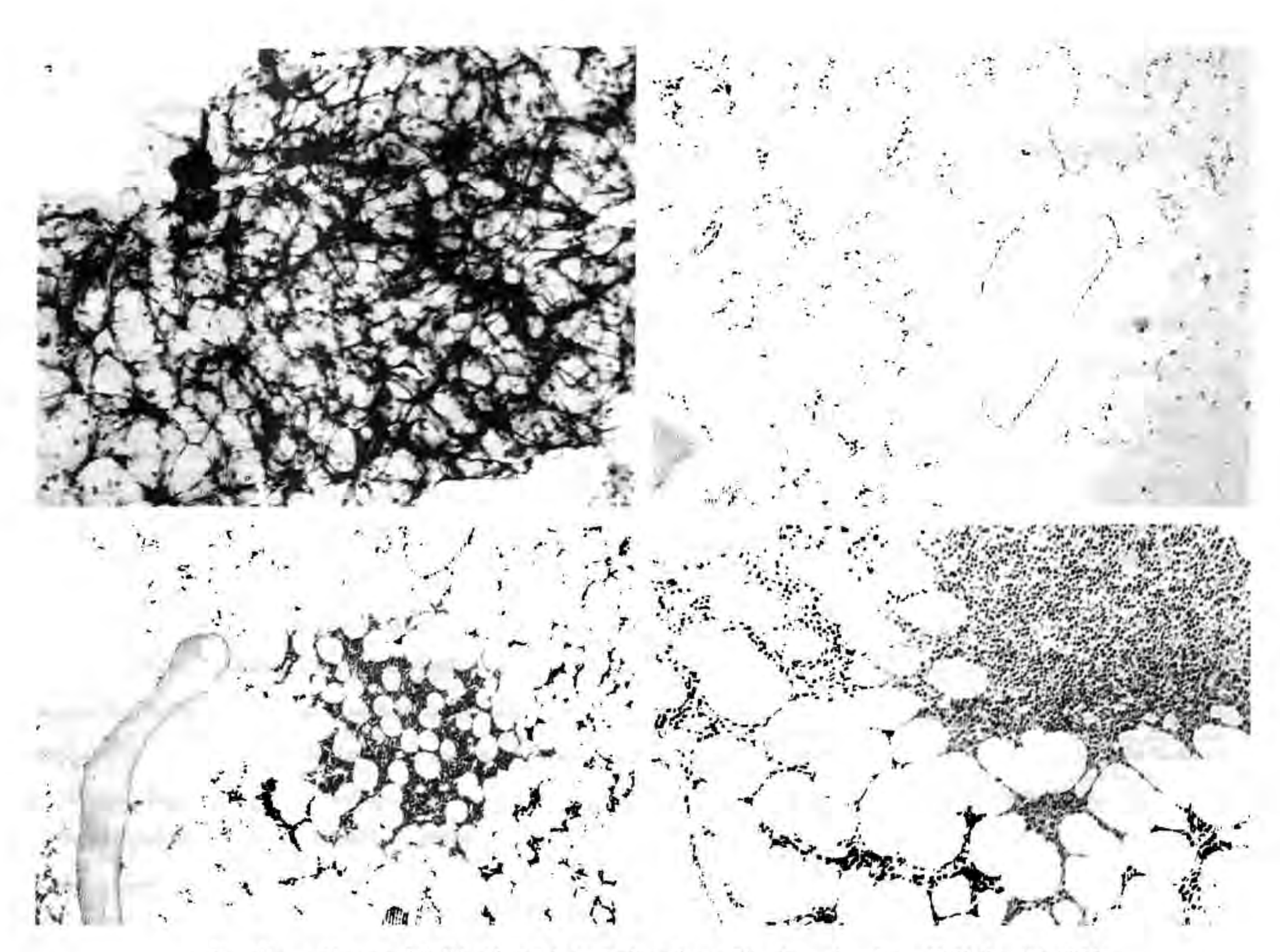
تظهر شذوذات جينية توجه لهذه المتلازمة، وتبعد التفكير عن فقر الدم اللاتنسجي.

٣- نقص خلوية النقي بمرحلة ما قبل الابيضاض اللمفي الحاد ALL.

٤- طور نقص خلوية سابق للإصابة بالابيضاض بالخلايا المشعرة HCL.

٥- البيلة الخضابية الانتيابية الليلية PNH، ويشخَّص باللجوء لاختبار الانحلال الحامضي (وهو اختبار مهم) وإلى مقياس التدفق الخلوي flowcytometry لنفي وجود CD59، CD55 على كريات الدم.

٦- فرط الطحالية وداء غوشيه يتميزان من فقر الدم اللاتنسجي بوجود ضخامة الطحال. معدل الوفيات حوالي ٧٠٪ ومتوسط البقيا ١٢ شهراً.



الشكل (١) خزعات نقي عظم عند مرضى فقر دم لا مصنع تبدي زيادة الاندخال الشحمي ونقص عناصر الدم.

المضاعفات:

١- يحدث عسر تنسج النقي MDS أو ابيضاض لمفي حادALL(acute lymphoblastic leukemia)، وتكون نسبته أكبر عند المرضى الذين تلقّوا معالجة كابتة للمناعة مقارنة بالذين عولجوا بزراعة نقي العظم.

٢- فقر الدم اللاتنسجي يتطور إلى بيلة خضابية انتيابية ليلية PNH بنسبة ٢٥٪ أو أكثر، في حين يتطور من البيلة الخضابية الانتيابية PNH بنسبة ٥-١٠٪.

المعالجة:

١- المعالجة الكابتة للمناعة immune suppression therapy:

وهي أكثر معالجة مستطبة للمرضى غير المهيئين للاغتراس.

أ- الغلوبولين المضاد لخلايا التوتة antithymocyte globulin (ATG).

ب- أو الغلوبولين المضاد للمفاويات antilymphocyte globulin (ALG).

يُحضر ATG من خلايا توتة إنسانية و ALG من لمفاويات إنسانية تؤخذ من القناة الصدرية، وتقدر الجرعة الدوائية بـ ١٥-٤٠ملغ/كغ/اليوم/وريدياً ولمدة ٤-١٠ أيام؛ تُسرَّب خلال ٤-٦ ساعات في محلول ملحي.

قد يصاب المريض بحرارة وقشعريرة. وهو شائع الحدوث في اليوم الأول للمعالجة، كذلك يلاحظ نقص تعداد الصفيحات مع تحطّمها على نحو متسارع.

وقد يحدث داء المصل الذي يتظاهر بحمى وطفح وآلام مفصلية بعد ٧-١٠ أيام من بدء المعالجة - ويستطب إعطاء جرعة معتدلة من ميثيل بردنيزولون لتقليل شدة الارتكاسات التحسسية. وتصل الاستجابة الكلية إلى ٥٠٪.

- **سيكلوسبورين cyclosporine (CSP): يستطب إعطاؤه للمرضى المعنّدين على العلاج بـ ATG، والجرعة هي ٣-٧ملغ/كغ/في اليوم/ فموياً ولمدة لا تقل عن ٤-٦ أشهر، تتلوها جرعة صيانة، ويستجيب للعلاج نحو ٢٥٪ من المرضى، والأذية الكلوية باستعماله مضاعفة شائعة.**

- **الجرعة العالية من الستيروئيدات السكرية: يعطى**

ميثيل بردنيزولون بجرعة ٥-١٠ملغ/كغ لمدة ٣-١٤ يوماً. ومن التأثيرات الجانبية الشديدة الخطورة: البيلة السكرية، والنفاس والأخماج والنخرة والأذيات المعدية والنخرة العقيمة في رأس الفخذ: وهي حوادث قليلة تحدث حين استعمال الستيروئيدات وحدها: لذا تعطى علاجاً مؤازراً لـ ATG بجرعات منخفضة ٢ ملغ/كغ، ثم تخفف بالتدريج.

● **الجرعة العالية من سيكلوفوسفاميد** cyclophosphamide ٤٥مغ/كغ/٤مرات يومياً عن طريق الفم أو الوريد.

● **الأندروجينات androgens** (دانازول) ٥ ملغ/كغ/اليوم مدة ٦ أشهر، وهي ليست علاجاً ناجعاً (بصفة علاج أولي) للحالات الشديدة أو المعتدلة لفقر الدم اللاتنسجي، بل تعطى بالمشاركة مع ALG وسيكلوسبورين.

● granulocyte colony stimulating factors **(GCSF)**: وهي عوامل النمو المحرِّضة لإنتاج السلسلة المحببة، ولا تفيد بصفة علاج أولي للمرض، وإنما ينحصر شأنها في تحسين تعداد العدلات تحسناً مؤقتاً.

● **الإنترلوكين** IL-3 و IL-1 ليسا فعّالين بصفة علاج أولي للمرض.

● أثبتت **مشاركة ATG مع السيكلوسبورين** تحسن معدل الاستجابة على نحو أفضل من استعمال ATG وحده.

● **زرع الخلايا الجذعية الغيري**: هذا الاغتراس شافٍ غالباً إذا طُبِّقَ على مرضى أعمارهم دون ٤٥ عاماً مع توافر المعطي الموافق والتقيد بتجنب إجراء نقل الدم قدر الإمكان للمريض قبل عملية الاغتراس. ويتم الشفاء بنسبة ٧٥-٨٥٪، وتنخفض نسبة الشفاء التام إلى ٥٥-٦٠٪ عند الذين تلقوا الدم قبل عملية الاغتراس على الرغم من وجود المعطي الملائم للزرع.

نتائج المعالجة بكابتات المناعة: درست في مجموعة من المرضى، وأحدثت تحسناً دموياً ملحوظاً بنسبة ٥٠- ٧٥٪، ثم ظهرت اضطرابات دموية استمرت ٨ سنوات لدى نحو ٦٠٪ من المرضى الذين دُرسوا في هذه المجموعة، وأهم هذه الاضطرابات:

● تكرر اللاتنسج بالنقي.
● حدوث (البيلة الخضابية الإنتيابية الليلية) PNH.
● الإصابة بالابيضاض النقوي الحاد.
● حدوث عسر تنسج النقي (MDS).

٢- المعالجة الداعمة:

تتم عند قطف الغرسة من إخوة متماثلي HLA مع المريض على أن يُجتنب نقل الدم للمريض قبل الزرع، وتنقل الصفيحات تبعاً لشدة النزف دون النظر إلى عددها.

أ- **استعمال** epsilon- aminocaproic acid **(EACA)** بمقدار ٤-١٢غ/اليوم يقلل من حدوث النزف.

ب- استعمال منتجات الدم المنزوعة الكريات البيض يُنقص من حالات التحسس المحتملة.

ج- تُنقل وحدات الكريات الحمر (المشععة ومنزوعة الكريات البيض) عند هبوط خضاب الدم دون ٧غ/دل.

د- يجب التحري عن الفيروس مضخم الخلايا cytomegalovirus لدى المريض قبل عملية الاغتراس لحمايته، وإذا كانت نتائج الزرع الدموي إيجابية +CMV تستعمل مرشحات filter خاصة لتصفية الكريات البيض للحد من خطورة اكتساب CMV.

هـ- يجب مراقبة المريض داخل المستشفى خوفاً من حدوث نقص العدلات دون ٥٠٠/ميكرولتر.

و- ظهور الحمى بعد الاغتراس يوجب إعطاء الصادات الوريدية واسعة الطيف على الفور.

معايير عامة:

١- إذا كانت المحببات أقل من ٥٠٠ كرية في ملم^3 ينبغي تجنب التعرض للازدحام والاتصال بالأشخاص المعروف أن لديهم أخماجاً معيّنة. أما الأشخاص الذين هم بتماس المريض فينبغي عليهم غسل الأيدي كاملة بوساطة صابون مضاد للجراثيم.

٢- يجب استخدام موسى الحلاقة الكهربائية.

٣- ينبغي تجنب الحقن العضلية.

٤- يجب إيقاف النزف الطمثي باستعمال عوامل منع الإباضة (حبة أو حبتين).

٥- ينبغي تشعيع مشتقات الدم وفصلها على نحو نهائي من الكريات البيض.

٦- نقل الصفيحات حين يصل عددها من ١٠,٠٠٠- ٢٠,٠٠٠ صفيحة/مل وعند وجود النزوف.

٧- العلاج بالصادات واسعة الطيف.

٨- تحديد أسباب الخمج بإجراء زرع الدم والبول والبلعوم وتحديد الإصابات الجلدية.

٩- إعطاء العوامل المحرِّضة لتكون الدم macrophage granulocyte colony stimulating factor (MG-CSF)، الأندروجينات (لغير المرشحين لزراعة النقي بعد فشل كابتات المناعة).

لا تنسج الكريات الحمر:

أولاً- لا تنسج الكريات الحمر الصرف pure red cell aplasia:

تتميز هذه الحالة بوجود فقر دم ناجم عن نضوب معزول

للأرومات الحمر في النقي، وقد وصفت **ثلاثة أنماط.**

لا تنسج الكريات الحمر الحاد، ولا تنسج الكريات الحمر البنيوي، ولا تنسج الكريات الحمر المكتسب.

١- لا تنسج الكريات الحمر الحاد:

يحدث نقص الأرومات الحمر العابر في الأطفال والبالغين، ويتظاهر عند المصابين بخلل في انحلال الدم، كفقر الدم المنجلي وكثرة الحمر المكورة الوراثية، حيث يسبب نقص تكون الحمر العابر ما يسمى بنوبة اللاتنسج، وقد يشاهد عند أشخاص أسوياء دموياً.

السبب الحقيقي للمرض مجهول، ويُفترض وجود حالات عديدة منه غير مكتشفة.

السببيات: معظم المصابين بنوبة اللاتنسج تعرضوا لخمج ڤيروسي بـ parvovirus - P19، وإذا تعرضت له المرأة الحامل في الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل؛ فإنه يسبب استسقاء الجنين وموته، وقد تسبب اللاتنسج إنتانات ڤيروسية أخرى.

ذُكرت **أدوية تؤدي إلى تحريض نوبة اللاتنسج** إما بآلية مناعية وإما بسمية مباشرة للكريات الحمر، ومن هذه الأدوية التي تحرض نوبة اللاتنسج:

Alpha - Methyldopa (Aldomet), Azathioprine, Carbamazepine Chloramphenicol Chlorpropamide, Co - trimoxazole, D- penicillamine, Diphenylhydantoin,Gold, Indomethacin, Isoniazid, Dapsone, Procainamide, Rifampicin Sulfasalazine, Valproic acid.

المظاهر السريرية: يشكو المريض غالباً حمى يرافقها التهاب الطرق التنفسية العليا أو أعراض هضمية، وقد يعاني إعياءً وضجراً مع تزايد شدة الشحوب، وليس هنالك تبدلات نوعية خاصة بفحص المريض الفيزيائي.

الموجودات المخبرية: يتميز المرض بفقر الدم مع نقص الشبكيات، أما تعداد البيض والصفيحات فيبقى سوياً. وقد تختفي الأرومات الحمر في النقي، وينضب إنتاج الحمر، ثم يعود سريعاً للظهور مع شفاء الحالة، ويدل عليها زيادة الشبكيات والكريات الحمر المنواة في الدم المحيطي.

ترتفع مستويات حديد المصل والسعة الإجمالية الرابطة له؛ إذ تكون مشبعة للغاية في أثناء طور اللاتنسج، ثم تبدأ بالتناقص التدريجي مع تحسن الحالة المرضية.

التشخيص التفريقي: يتميز المرض بظهور فقر دم انحلالي مع نقص الخضاب والشبكيات. وقد تبقى الشبكيات سوية أو مرتفعة حين وجود نزف أو تفاقم نوب الانحلال.

● يبقى تعداد البيض والصفيحات سوياً، وهو ما يميز هذا النوع من فقر الدم اللاتنسجي.

● يتميز هذا المرض من الأنواع المزمنة للاتنسج الكريات الحمر بظهور نقص الأرومات الحمر العابر في مرحلة الطفولة وشفائها السريع.

الإنذار والمعالجة: يجب إيقاف جميع الأدوية إن أمكن ذلك وعلاج أي طارئ مرضي مرافق للحالة مع الحفاظ على مستوى جيد للخضاب بنقل الكريات الحمر. ويتم الشفاء تلقائياً في أيام أو أسابيع.

ثانياً- لا تنسج الكريات الحمر الصرف المزمن - البنيوي chronic pure red cell aplasia - constitutional:

هو شكل خاص من لا تنسج الكريات الحمر الصرف، يظهر في الطفولة الباكرة، ويعرف باسم متلازمة دياموند - بلاكفان Diamond - Blackfan syndrome، والسبب قد يكون عائلياً أو احتمال وراثة صبغية (سائدة أو متنحية). وهناك من يقول: إن السبب مجهول مع احتمال وجود خلل وراثي في الخلايا الجذعية أو شذوذ بؤري موضَع في مكونات عناصر الدم.

المظاهر السريرية:

يبدأ المرض بظهور شحوب وضيق نفس ونقص شهية مع الميل إلى الضجر، وقد يشتد فقر الدم مع ظهور قصور القلب وضخامة كبدية طحالية، وتظهر علامات خاصة بفرط حمل الحديد.

الموجودات المخبرية:

● فقر دم سوي الكريات سوي الصباغ ونقص الشبكيات في جميع الحالات.

● يبقى تعداد الكريات البيض طبيعياً، أو ينخفض قليلاً.

● يزداد تعداد الصفيحات غالباً زيادة معتدلة.

● تبقى خلوية النقي جيدة مع نقص تنسج خاص بالسلسلة الحمراء، وتبدو عليها تبدلات عرطلة في حين تبقى خلايا النقي الأخرى سوية.

● ترتفع مستويات حديد المصل، وتزداد نسبة إشباع الترانسفرين.

● يرتفع الخضاب الجنيني في معظم الحالات، وتزداد كثافة المستضد على سطح الكريات الحمر كما تزداد فعالية إنزيم أدينوزين دي أميناز adenosine deaminase في الكريات الحمر ويرتفع مستوى الإريثروبويتين erythropoietin.

التشخيص التفريقي:

يتميز المرض بنقص الشبكيات وغياب الأرومات الحمر مع نقي جيد الخلوية. في حين يتميز لا تنسج الكريات الحمر

الحاد بالبدء المفاجئ والتراجع الفوري.

الإنذار والمعالجة:

● يخفف نقل الكريات الحمر من شدة أعراض فقر الدم، ولكنه يزيد من حمل الحديد بالجسم.

وقد تفيد القشرانيات السكرية في تكوين طلائع أرومات الحمر، ويبدأ بجرعة بردنيزون ١-٢ملغ/كغ/فموياً/اليوم. ثم تخفف إلى جرعة الصيانة حين تبدو استجابة الشبكيات (تتجلى بارتفاعها)، وتستمر المعالجة حتى ٤-٦ أسابيع إذا لم تحدث الاستجابة الفورية، وعندها يستطب إعطاء الجرعة القصوى من مثيل بردنيزولون.

● يستطب غالباً إعطاء الكورتيكوستروئيدات السكرية باستمرار؛ مما يقضي بزيادة ظهور تأثيراتها الجانبية الشديدة. وتنجم معظم الوفيات عن مضاعفات المعالجة، وقد يتطور نحو الإصابة بالخباثات في قليل من المرضى.

ثالثاً- لا تنسج الكريات الحمر الصرف المزمن - المكتسب acquired chronic pure - red cell aplasia:

هو خلل غير شائع عند كبار السن يتميز بقلة إنتاج الكريات الحمر، وقد يرافقه ورم بالتوتة. وهو أقل شيوعاً مما عُرف عنه بالسابق. وقد ترافقه أمراض أخرى مثل الابيضاض اللمفاوي المزمن CLL أو الابيضاض اللمفاوي كبير الحبيبات large granular lymphocytic leukemia والآلية المناعية هي سبب نصف الحالات، كما يعدّ الخمج المستمر بالفيروس parvovirus P-19 المسؤول عن إصابة بعض المرضى المثبطين مناعياً.

المظاهر السريرية: شحوب وظهور أعراض فقر الدم العامة وعلاماته، والتأثيرات الجانبية الناجمة عن نقل الدم المتكرر. والمعالجة الطويلة الأمد بالكورتيكوستروئيدات السكرية.

الموجودات المخبرية:

● يبدو في الدم المحيطي فقر دم سوي الصباغ سوي الكريات أو كبير الكريات ونقص الشبكيات الشديد، تعداد البيض والصفيحات ضمن الحدود السوية.

● ويكون النقي جيد الخلوية عدا ضعف إنتاج السلسلة الحمراء أو انعدام إنتاجها، أما إنتاج السلسلة المحببة والنواءات: فيبقى سوياً.

● يرتفع حديد المصل، وغالباً ما تكون السعة الإجمالية الرابطة للحديد مشبعة كلياً.

● يترافق المرض وظهور أضداد في المصل مثل ANA وراصات دموية حارة وباردة وأضداد غيرية.

التشخيص التفريقي:

يفكر بالمرض حين وجود نقص معزول في إنتاج السلسلة الحمراء، وظهور شذوذات نووية في طلائع خلايا المحببات أو الصفيحات قد ترجح احتمال الإصابة بمتلازمة عسر تنسج النقي MDS.

الإنذار والمعالجة: تنقل الكريات الحمر حين ظهور أعراض فقر الدم، أو تُنقل لمنع حدوثه، ولكن زيادة حمل الحديد بالجسم يبقى من المضاعفات المؤكدة.

إن وجود أضداد مكتسبة للكريات الحمر يجعل من الصعب الحصول على دم مطابق؛ مما يقلل من فعالية الدم المنقول. وقد يفيد أحياناً إعطاء هرمون الإريتروبويتين.

تعالج ضخامة التوتة باستئصالها، وقد تفيد الكورتيكوستروئيدات السكرية بجرعات مخففة من أجل معالجة داعمة طويلة الأمد، أما الجرعات الكبيرة فتترك فقط للمراحل الحادة من المرض وحين ظهور تأثيرات جانبية شديدة.

الأدوية الكابتة للمناعة فعالة مثل سيكلوفوسفاميد أو ٦ مركابتوبورين، كذلك يفيد إعطاء غاما غلوبولين وريدياً للقضاء على الخمج المسبب من parvovirus P-19.

يستجيب ٥٠٪ من المرضى للمعالجة المتّبعة السابقة، ويصلون إلى الهدأة المطلوبة. معدل بقيا المرضى المصابين بالنوع المجهول السبب أكثر من عشر سنوات. وتنجم معظم الوفيات الشائعة عن زيادة حمل الحديد بالجسم والنزوف والأخماج وعند المرضى المعتمدين على الكورتيكوستروئيدات السكرية وبسبب فقر الدم اللاتنسجي.

فقر الدم الانحلالي الوراثي الناجم عن عيب في غشاء الكرية الحمراء

أمين سليمان

١- تكور الكريات الوراثي:

يعد مرض تكور الكريات الحمر الوراثي hereditary spherocytosis (HS) من أكثر فاقات الدم الانحلالية الوراثية شيوعاً في أوربا. وهو يورث وراثة صبغية جسدية سائدة في أكثر من ٧٥٪ من الحالات، أما الباقي فوراثته متنحية. يتميز هذا الداء بانحلال دم مختلف الشدة وكريات حمر صغيرة مكورة وزيادة الهشاشة الحلولية للكريات الحمر مع استجابته الجيدة لاستئصال الطحال. تبلغ نسبة الحدوث ٢-٣ لكل ١٠,٠٠٠ شخص.

المظاهر السريرية:

تختلف بشدة من حالة إلى أخرى، فهناك الخلة أو الحامل غير العرضي التي يكون فيها الآباء لاعرضيين في حين يكون الأولاد مصابين بتكور كريات نموذجي.

يتظاهر تكور الكريات الوراثي النموذجي بفقر دم خفيف حين الولادة ثم ضخامة طحال ويرقان خفيف تزداد شدته مع العمر. وهكذا فإن فقر الدم وضخامة الطحال واليرقان هي المظاهر السريرية الشائعة.

يقسم المرض إلى ثلاثة أنماط من الناحية السريرية: الخفيف والمتوسط والشديد.

أ- الشكل الخفيف: يحدث في ٢٠-٣٠٪ من الحالات، لا يوجد فقر دم في هذا الشكل، وإنما ارتفاع طفيف في الشبكيات مع يرقان أو ضخامة طحال خفيفة. قد لا تكتشف الحالة حتى مرحلة الكهولة.

ب- الشكل المتوسط: يحدث في ٦٠-٧٥٪ من الحالات، ويكون فقر الدم أوضح، وارتفاع الشبكيات أكثر، واليرقان أشد. قد يحتاج المريض إلى نقل الدم، ويكشف المرض في الطفولة.

ج- الشكل الشديد: يحدث في ٥٪ من الحالات، يحدث فيه انحلال دم واضح وفرط ارتفاع البيلروبين وفقر الدم الشديد الذي يحتاج إلى نقل دم متكرر، وهذا النمط غالباً ما يكون متماثل الأعراس (الأمشاج) gamete.

قد يحدث فقر دم كبير الكريات بسبب عوز حمض الفوليك.

ضخامة الطحال شائعة، وتصادف بنسبة ٧٥٪ من الحالات، ولا توجد علاقة بين حجم الضخامة وشدة المرض. والحصيات المرارية مضاعفة شائعة أيضاً عند البالغين: إذ تصيب نصفهم على الأقل، وهي ليست شائعة بعمر أقل من ١٠ سنوات. ومن المضاعفات النادرة أيضاً قرحات الأطراف السفلية والنعوظ واعتلال العضلة القلبية الضخامي.

التشخيص:

يعتمد التشخيص على القصة العائلية والمعطيات السريرية مع وجود الكريات الحمر المكورة في اللطاخة المحيطية، واختبار الهشاشة الحلولية.

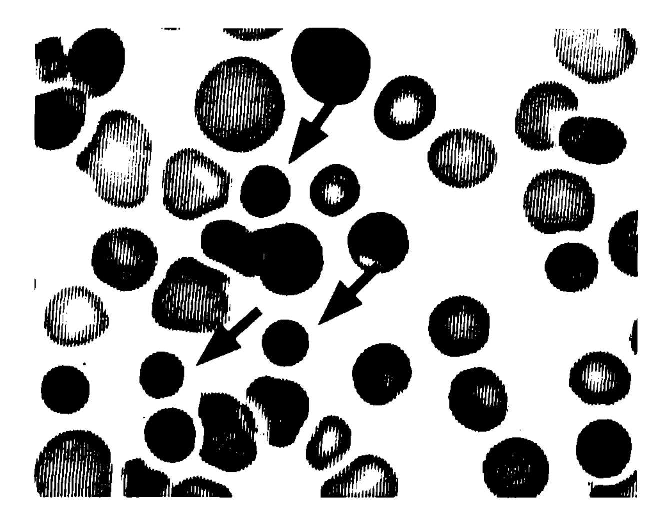
- يجب أن يميز من فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي الذي يتميز باختبار كومبس المباشر الإيجابي. وكذلك فقر الدم بالتمنيع الإسوي بسبب نقل الدم.
- تشاهد الكريات الحمر المكورة أيضاً في انحلال الدم الناجم عن ضخامة الطحال في المصابين بتشمع الكبد، والأخماج بالكلوستريديوم clostridial infection وبعض لدغات الأفاعي وأحياناً في بعض فاقات الدم الانحلالية الأخرى؛ ولاسيما عوز G-6-PD، وفاقات الدم الانحلالية الآلية (الميكانيكية) mechanical hemolytic anemias الحادثة بسبب اعتلال الأوعية الدقيقة.

المضاعفات:

- النوب اللاتنسجية النقوية المسببة عن الخمج بالفيروس الصغير parvovirus B-19.
- عوز حمض الفوليك المؤدي إلى مظاهر فقر الدم العرطل.
- ازدياد الانحلال في أثناء الأخماج.
- الحصيات المرارية في ٥٠٪ من المرضى.
- تقرحات الطرفين السفليين المتكررة والتهاب الجلد، وهذه تشفى بعد استئصال الطحال.
- فرط حمل الحديد في الحالات الشديدة المعتمدة على نقل الدم.

المظاهر الدموية:

- فقر الدم: وهو مختلف الشدة من حالة إلى أخرى، وكذلك ارتفاع عدد الشبكيات متفاوت الدرجات، وتراوح نسبتها بين ٥-٢٠٪.
- المنسب الأكثر أهمية من الناحية التشخيصية هو تركيز الخضاب الكريوي الوسطي MCHC إذ يكون مرتفعاً في ٥٠٪ من المرضى عاكساً ضياع الغشاء وتجفف الكرية.
- تكشف اللطاخة المحيطية وجود كريات مكورة غائبة الشحوب المركزي كما في (الشكل ١)، يراوح عددها بين ٣-٣٠



الشكل (١) تكور الكريات

في الساحة المجهرية. تنخفض نسبة الكريات المكورة بعد استئصال الطحال، وتزداد الهشاشة الحلولية بشدة بعد الحضن بدرجة حرارة ٣٧° مدة ٢٤ ساعة، وهذا هو الاختبار الأفضل.

المعالجة:

يعطى حمض الفوليك بسبب زيادة تقوض الكريات الحمر بمقدار ١ملغ يومياً. وينقل الدم؛ ولاسيما إلى المصابين بنوب لا تنسجية النقي، وفي الأشكال الشديدة. ويصلح استئصال الطحال فقر الدم، ويزول أو يتحسن مع أن بقيا الكريات الحمر تبقى قصيرة. ويتحسن اليرقان، وتنخفض الشبكيات وكذلك الهشاشة الحلولية. يستطب استئصال الطحال في المصابين بفقر الدم العرضي أو فقر الدم الخفيف مع حصيات مرارية. ولا يستفيد بعض المرضى من استئصال الطحال بسبب الطحالات الإضافية أو تطور طحالات أخرى نتيجة انزراع النسيج الطحالي في جوف البطن في أثناء الجراحة. يؤخر استئصال الطحال لما بعد ٤-٦ سنوات من العمر لزيادة احتمال حدوث الأخماج قبل ذلك. ويجب إعطاء لقاح المكورات الرئوية قبل أسبوعين من استئصال الطحال على الأقل. استئصال الطحال الجزئي بالإصمام حل مناسب للمرضى الذين يرفضون الاستئصال، أو يكون مضاد استطباب لديهم.

٢- داء كثرة الكريات الإهليلجية الوراثي والأمراض المتعلقة به hereditary elliptocytosis and related disorders

يصيب هذا الداء نحو ١ لكل ٥٠٠٠ شخص، وهو يشبه تكور الكريات الوراثي، ويورث وراثة جسدية سائدة، ويقسم إلى ثلاث مجموعات بحسب شكل الكريات في اللطاخة المحيطية:

أ- داء الكريات الإهليلجي مع كريات إهليلجية.

ب- داء الكريات الإهليلجي مع كريات مكورة أو بيضوية.

ج- داء الكريات الإهليلجي مع كريات فاغرة.

الآلية الإمراضية هي خلل في البروتين spectrin الموجود في غشاء الكريات، وهو الذي يؤثر في شدة الانحلال.

يرى في جنوب شرقيّ آسيا نمط من داء الكريات البيضوي يحوي خبناً deletion في البروتين ٣ يجعل غشاء الكرية الحمراء مقاوماً للملاريا.

المظاهر السريرية:

تتظاهر الغالبية العظمى بانحلال خفيف يتجلى بفقر دم خفيف وارتفاع نسبة الشبكيات الذي يقل عن ٤٪، وانخفاض مستوى الهابتوغلوبين. ويبدو الانحلال المتوسط أو الشديد في المرضى.

يأخذ **المظهر السريري خمسة أشكال** هي: الشكل الصامت والشكل الشائع والشكل المكور- الإهليلجي والشكل البيضوي لجنوب شرقيّ آسيا والشكل المبكل الحراري (مختلف الأشكال) hereditary pyropoikilocytosis. فقر الدم الشديد غالباً ما يرافق النمط متماثل الأعراس أو النمط متخالف الأعراس الذي يتضمن واحداً أو أكثر من الطفرات التي تصيب غشاء الكرية الحمراء.

أ- الشكل الصامت silent carrier: يكشف بتحليل شجرة العائلة. وهو طبيعي من الناحية السريرية والمخبرية.

ب- الشكل الشائع common hereditary elliptocytosis: هو شكل غير عرضي مع علامات انحلال خفيفة أو من دونها. يراجع هؤلاء المرضى الطبيب بسبب اكتشاف الكريات الإهليلجية في اللطاخة المحيطية، ولكن يمكن أن يحدث الانحلال في بعض الظروف كما الحال في النمط متماثل الأعراس والشكل متخالف الأعراس المركّب.

ج- الشكل الإهليلجي المكور: الكريات مكورة وإهليلجية، يتظاهر المرض بفقر دم انحلالي خفيف إلى متوسط وضخامة طحال، ويصيب سكان القوقاز.

د- الشكل البيضوي لجنوب شرقيّ آسيا: يصيب سكان منطقة جنوب شرقيّ آسيا، وهو شكل غير عرضي ومضاد للملاريا. تأخذ الكريات الحمر شكل الكريات الفموية في اللطاخة المحيطية. الهشاشة الحلولية طبيعية. ولا يوجد سوى الشكل متخالف الأعراس؛ لأنه يعتقد أن الشكل متماثل الأعراس يموت في الرحم.

هـ- الشكل المبكل الحراري: وهو الشكل الأشد من أشكال داء الكريات الإهليلجي، سمي بهذا الاسم؛ لأن الكريات الحمر

تشبه مثيلتها في المصابين بالحروق، وهي أقل تحملاً للحرارة. وهو النمط الوحيد الذي يورث وراثة متنحية، يتميز في اللطاخة المحيطية بكثرة الكريات المكورة وقلة الكريات الإهليلجية. فقر الدم مستمر، ويحتاج إلى نقل الدم، يحدث في المصابين بضخامة طحال، ويستفيدون من استئصال الطحال.

التشخيص:

يستند إلى القصة العائلية الإيجابية واكتشاف الكريات الشاذة في اللطاخة المحيطية. تشاهد الكريات الإهليلجية في الأشخاص الطبيعيين حتى ٥٪ في اللطاخة المحيطية، في حين تصل النسبة عند المصابين إلى ١٥-١٠٠٪، ويراوح شكل الكريات بين متطاول وبيضوي، مكور وإهليلجي؛ وذلك بحسب النمط الجيني.

مخبرياً تشاهد علامات الانحلال، المناسب الكريوية طبيعية في الشكل الصامت. في حين أن الأشكال الأخرى يكون فيها MCHC مرتفعاً مشيراً إلى وجود الكريات المكورة.

الهشاشة الحلولية طبيعية؛ ولكنها قد تكون زائدة ولاسيما في المرضى المصابين بفقر دم انحلالي صريح. يعدّ اختبار osmotic gradient ektacytometry من أهم الفحوص المشخصة.

التشخيص التفريقي:

قد تصل نسبة الكريات الشاذة إلى ٥٪ لدى الأشخاص الطبيعيين، ويجب تمييزه من فقر الدم بعوز الحديد وفقر الدم كبير الكريات بعوز الفيتامين ب١٢ (Vit-B12) والتالاسيميا وتليف النقي وعسر تنسج النقي.

المقاربة العلاجية:

معظم المرضى لاعرضيون، ولا يحتاجون لمعالجة نوعية. إنما يحتاجون إلى معالجة داعمة كإعطاء حمض الفوليك بمقدار ١ملغ يومياً.

وحين يكون فقر الدم شديداً يصلح استئصال الطحال فقر الدم، ويلغي الحاجة إلى نقل الدم، مع الانتباه لمضاعفاته، ويجب تأخير الاستئصال لما بعد سن الخامسة في الأطفال.

فقر الدم الانحلالي الوراثي الناجم عن شذوذ الخضاب

ميخائيل جرجس

اعتلالات الهيموغلوبين مجموعة من الاضطرابات الولادية تصيب الهيموغلوبين، قد تكون كمّيةً quantitative تتمثل بنقص تركيب سلاسل الغلوبين، أو كيفية qualitative تتمثل بطفرة تؤدي إلى حلول حمض أميني مكان آخر. تؤدي الشذوذات الأولى إلى إحداث متلازمات التلاسيمية، والثانية إلى مجموعة من الأمراض أكثرها شيوعاً فقر الدم المنجلي. يتم انتقال هذه الأمراض صفة جسمية صاغرة أو سائدة، ويعد تقصي screening حَمَلَة المرض متخالفي الزيجوت heterozygotes؛ والتشخيص ضمن الرحم لمتماثلي الزيجوت homozygotes من الأمور التي يؤمل أن تحد وقائياً من انتشار هذه الأمراض.

أولاً- متلازمات التلاسيمية:

مجموعة من الآفات الوراثية تنتقل صفة جسمية صاغرة، وتتصف بتثبط ونقص تَشَكُّل بعض السلاسل الببتيدية التي تدخل في تركيب الهيموغلوبين. تتميز متلازمات التلاسيمية thalassemia syndromes بدرجات مختلفة من تكون الكريات الحمر اللافعال وفرط الانحلال. يصيب العيب الوراثي أحد سلاسل الغلوبين وتتمثل الأذية الوراثية بخبن (حذف) deletion أو طفرة نقطية point mutation. وهناك طيف واسع من الاضطرابات الوراثية تؤدي إلى متلازمات سريرية متعددة. يُميز عادة بين مجموعتين من التلاسيمية (التلاسيمية ألفا والتلاسيمية بيتا) وذلك بحسب نمط السلاسل المصابة. تؤدي الأذية الوراثية إلى اضطراب نسبة السلاسل ألفا إلى السلاسل غير ألفا، يرافقها قصور كميّ في تركيب واحد أو أكثر من الهيموغلوبينات السوية (F, A2, A) وذلك بحسب السلسلة المصابة.

١- متلازمات التلاسيمية بيتا:

نقص تشكل السلاسل بيتا أو غيابها يعود في أغلب الحالات إلى طفرة نقطية في واحد أو اثنين من جينات الغلوبين بيتا المتوضعة على الصبغي (١١). يؤدي ذلك إلى نقص السلسلة بيتا ويرمز لذلك بـ (β^+)، أو غياب السلسلة بيتا ويرمز لذلك بـ(β^o) في الهيموغلوبين $A(\alpha 2\beta 2)$ ليحل محله الهيموغلوبين F الذي يتميز بألفة عالية للأكسجين مما يزيد من نقص الأكسجة النسيجية. لهذا المرض طيف واسع من الاضطرابات السريرية تعكس حجم الاضطرابات الوراثية التي تراوح من نقص خفيف جداً في السلاسل بيتا إلى غيابها التام. ويمكن تقسيم تلاسيمية بيتا سريرياً إلى تلاسيمية بيتا الصغرى، وتلاسيمية بيتا الوسطى، وتلاسيمية بيتا الكبرى. ولهذا المرض أهمية كبيرة لكثرة انتشاره في حوض البحر الأبيض المتوسط ولاسيما في اليونان وقبرص وإيطاليا وسورية.

أ- تلاسيمية بيتا الكبرى:

تتميز بغياب الهيموغلوبين A و بنقص تشكله بسبب غياب سلاسل بيتا β^o-thal غياباً تاماً أو بنقص تشكلها β^+-thal، يترافق المرض وتكون الكريات الحمر اللا فعال بسبب ترسب السلاسل ألفا ضمن الأرومات الحمر؛ مما يؤدي إلى موتها ضمن النقي وإلى ترسب الحديد بسبب عدم استعماله. يتميز المرض بفرط انحلال محيطي (ضمن الطحال) يعود إلى زيادة تحطم الكريات الحمر التي تحمل السلاسل ألفا المترسبة ضمنها (الشكل ١).

التظاهرات السريرية: تبدأ أعراض المرض باكراً عند الطفل بظهور الشحوب واليرقان في الأشهر القليلة بعد ولادته، أي بعد الوقت الذي تبدأ فيه السلاسل بيتا بالتكون وإنتاج الهيموغلوبين A ليحل محل الهيموغلوبين F، وقد يتأخر ظهور الأعراض عدة أشهر حتى السنتين وهي:

(١)- فقر دم مزمن مع لون يرقاني وحصيات صفراوية.

(٢)- ضخامة كبد وطحال تعود إلى فرط الانحلال وإلى تكون الدم خارج النقي (حؤول نقياني myeloid metaplasia) وإلى ترسب الحديد الزائد. تؤدي ضخامة الطحال العرطلة عادة إلى فرط الطحالية hypersplenism التي تتميز بزيادة حجم البلازما، وقصر عمر الكريات الحمر بسبب تخربها واحتباسها، إضافة إلى نقص عناصر الدم وزيادة الحاجة إلى نقل الدم.

(٣)- توسع الأجواف العظمية بسبب فرط نشاط نقي العظم ويترافق عادة وما سمي السحنة التلاسيمية التي تتميز ببروز الجبهة والفكين وانخفاض جسر الأنف وبروز الأسنان العلوية المركزية. تبين صورة الجمجمة ما يسمى مظهر الشعر الواقف hair-on-end (الشكل ٢). يُلاحظ أيضاً كثرة الكسور المرضية بسبب اضطرابات البنية العظمية، ونقص التكلس المعمم.

(٤)- اضطرابات غدية عديدة بسبب فقر الدم المزمن وتراكم الحديد؛ تتجلى بتأخر النمو والبلوغ وغياب الطمث



الشكل (١) السحنة الخاصة المميزة لمريض تلاسيمية بيتا الكبرى.



الشكل (٢) منظر الشعر الواقف في الجمجمة لدى مريض يشكو من تلاسيمية بيتا الكبرى، حيث تُلاحظ رقة القشرة العظمية واتساع الأجواف النقوية.

الأولي لدى الإناث؛ والداء السكري؛ وقصور الدرق والدريقات، كما يلاحظ في هؤلاء المرضى تصبغ الجلد وقرحات الساقين.

(٥)- تراكم الحديد iron overload بسبب فرط الامتصاص من جهة (٥ ملغ/يومياً) ونقل الدم المتكرر من جهة أخرى (١٠ ملغ/يومياً) مما يؤدي إلى الداء الهيموسيديريني hemosiderosis والصباغ الدموي (داء ترسب الأصبغة الدموية) hemochromatosis الذي يترافق والاضطرابات الغدية المذكورة سابقاً وتليف الكبد وتشمعه؛ والاضطرابات القلبية التي تتميز باضطرابات النظم وضخامة القلب والتهاب التأمور وأخيراً قصور القلب الاحتقاني.

والأذية القلبية مهمة جداً لأنها السبب الرئيس للوفاة في العقد الثاني من العمر إذا لم يعالج المريض المعالجة الفعالة لتراكم الحديد. والمرنان القلبي (T2 star (T* 2MRI magnetic resonance imaging فحص مهم جداً؛ لأنه يستطيع كشف زيادة الحديد في العضلة القلبية قبل حدوث اضطراب الوظيفة القلبية. ولسوء الحظ لا يمكن لعيار فيريتين المصل من جهة وحديد الكبد من جهة أخرى أن يكشف على نحو جيد كمية حديد العضلة القلبية كما يكشفها الـ T* 2MRI.

(٦)- الأخماج Infections: قد تشاهد لأسباب عديدة، ففي استئصال الطحال تكثر الأخماج بالمكورات الرئوية والمستدمية النزلية والسحائيات؛ ولاسيما إذا لم يعط البنسلين وقائياً. ويحدث الخمج باليرسنية yersinia المعوية القولونية ولاسيما في المصابين بتراكم الحديد الذين يعالجون بالديفيروكزامين desferrioxamine، وتترافق عادة والتهاب أمعاء حاد وشديد. كما قد يؤدي نقل الدم إلى نقل فيروسات التهاب الكبد C وB إضافة إلى فيروس نقص المناعة المكتسب HIV.

يموت ٨٠٪ من المرضى- إن لم يعالجوا- في العقد الأول من العمر. ومن الأسباب الرئيسية للوفاة قصور القلب الاحتقاني، واضطرابات نظم القلب، والأخماج التالية لاستئصال الطحال، وقصور الأعضاء المتعدد الناجم عن الصباغ الدموي. أما إذا عولج المرض المعالجة التي تعتمد البرامج (البروتوكولات) العلاجية الحديثة فإن معدل الحياة يزيد على نحو ملحوظ، وأصبح من السهل وصول المرضى إلى العقد الخامس من الحياة وربما إلى أكثر من ذلك.

التشخيص المخبري:

يعتمد التشخيص الأكيد للمرض على المخبر ويعدّ الرحلان الكهربائي للهيموغلوبين الاختبار الذي يؤكد التشخيص، ويفضل أن يجرى بعد الشهر السادس من العمر بهدف انتظار غياب الهيموغلوبين الجنيني. ومن العلامات المخبرية (الشكل ٣):

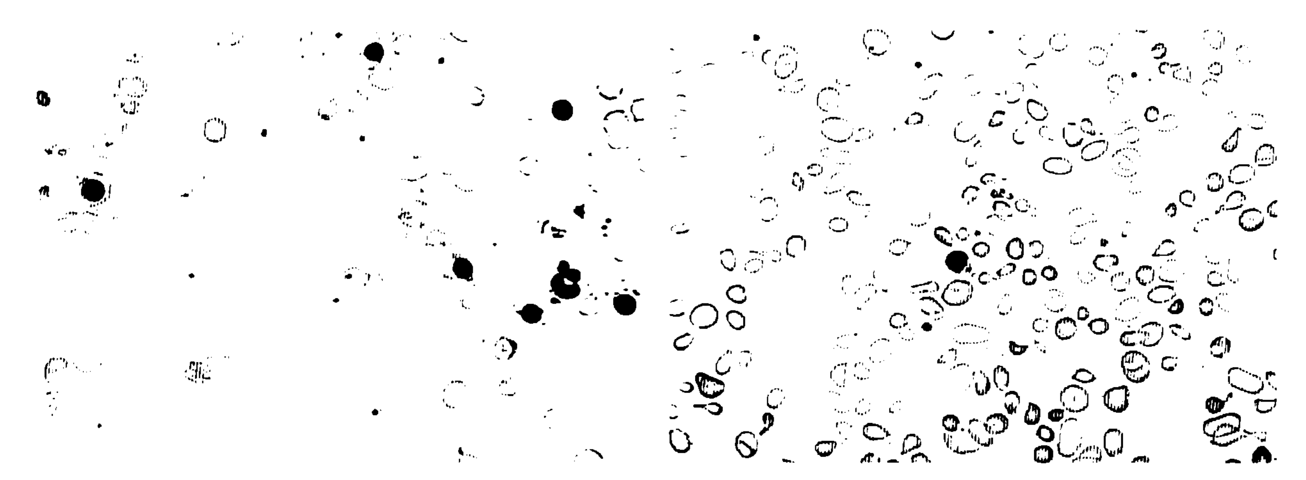
(١)- فقر الدم الشديد صغير الكريات ناقص الصباغ قد يصل الهيموغلوبين فيه إلى ٣-٤غ/دل. وتبدي اللطاخة الدموية كريات حمر ناقصة الحجم والصباغ مع اضطراب الشكل والحجم ووجود أرومات حمر وترقط قاعدي (أساسي) وخلايا هدفية. وتكون الشبكيات زائدة قليلاً.

(٢)- ارتفاع حديد المصل والفيريتين ferritin تدريجياً.

(٣)- ارتفاع البيلروبين اللامباشر، واضطراب اختبارات وظائف الكبد واضطرابات غدية صريحة في الحالات المتقدمة.

(٤)- ازدياد الهشاشة التناضحية osmotic fragility.

(٥)- رحلان الهيموغلوبين الكهربائي يبين النتائج التالية:



الشكل (٣) لطاخة دموية لتلاسيمية بيتا الكبرى: أ- يلاحظ وجود كريات حمر ناقصة الحجم والصباغ مع خلايا هدفية وبعض الأرومات الحمر.
ب- بعد استئصال الطحال يُلاحظ إضافة إلى ما سبق وجود أجسام هاول جولي وكثرة الأرومات الحمر.

- HbA: صفر (β^0-thal).
  متغير (β^+-thal).
- HbF: 95-99% (β^0-thal).
  20-80% (β^+-thal).
- HbA2: أقل من ٦٪.

وحين دراسة نسبة تكوّن السلاسل ألفا إلى بيتا تُلاحظ زيادة هذه النسبة بسبب نقص تشكل السلاسل بيتا أوغيابها. وقد أمكن بدراسة الدنا DNA تعرف - حتى الآن - أكثر من ٢٠٠ طفرة مختلفة في مجال التلاسيمية بيتا.

(٦)- تقييم مخزون الحديد: هناك العديد من الاختبارات التي يمكن اعتمادها لتقييم تراكم الحديد ضمن العضوية، كما يمكن إجراء اختبارات أخرى تهدف إلى تحديد درجة الأذى الناجم عن تراكم الحديد. وعيار فيريتين المصل من الاختبارات واسعة الاستعمال والهدف منه في التلاسيمية الكبرى الحفاظ على الفيريتين بين ١٠٠٠-١٥٠٠ميكروغرام/ل؛ إذ يكون مخزون الجسم من الحديد ٥-١٠ أمثال الحد الطبيعي. ولسوء الحظ لا يعكس عيار الفيريتين حالة حديد القلب ولاسيما أن الفيريتين قد يزداد في التهابات الكبد والأمراض الالتهابية الأخرى، لذلك كان من المفيد اللجوء إلى الاختبارات الأخرى كاختبار حديد القلب بالمرنان T* 2MRI، وحديد الكبد بالخزعة وإطراح حديد البول جواباً على المعالجة بالديفيروكزامين desferrioxamine أو بالدفيرويرون deferiprone. وتُعتمد دراسة وظائف القلب والكبد والوظائف الغدية لتحديد فعالية المعالجة الخالبة للحديد.

المعالجة:

ما زال علاج التلاسيمية بيتا الكبرى يعتمد على الطرق المحافظة من نقل الدم واستخلاب الحديد، وقد تطورت المعالجة تطوراً هائلاً حالياً بالاعتماد على اغتراس الخلية الجذعية المكونة للدم بانتظار الهندسة الوراثية التي تهدف إلى العلاج على مستوى الجينات.

ومن أهم الطرق العلاجية المحافظة:

(١)- نقل الدم المفرط hypertransfusion protocol: يهدف نقل الدم بالإفاضة إلى الحفاظ على الهيموغلوبين بين ٩,٥-١٠,٥/١١غ/دل؛ وذلك بنقل ١٥مل/كغ من وزن المريض مرة كل ٣-٤ أسابيع. يجب أن تكون الكريات الحمر المنقولة مغسولة ومزالة الكريات البيض والصفيحات، ويجب البدء بنقل الدم مع تشخيص المرض ولاسيما حين ينخفض الهيموغلوبين عن ٧غ/دل. يؤدي نقل الدم المزمن والمتكرر إلى اندخال الأعضاء الحيوية بالحديد بسبب تراكمه، كما يؤدي إلى التمنيع الغيري alloimmunization.

يؤدي نقل الدم بالإفاضة إلى الحيلولة دون حدوث فقر الدم المزمن ويُتجنب بذلك نقص النمو وتأخر البلوغ وضخامة العضلة القلبية، كما يهدف إلى وضع النقي بحالة راحة شبه مطلقة بقصد تجنب التشوهات العظمية. ويؤدي أيضاً إلى تأخر ظهور الضخامة الطحالية وما يتلوها من فرط نشاط الطحال، كما أنه ينقص أو يؤخر ظهور المضاعفات المختلفة التي سبق ذكرها.

(٢)- استئصال الطحال: تنجم ضخامة الطحال عن إصابته بالحؤول النقياني myeloid metaplasia الذي يتجلى بمشاركته النقي في إنتاج الكريات الحمر. يضخم الطحال ولو مع نقل الدم بالإفاضة بين عمر ٦-٨ سنوات، مما يزيد الحاجة إلى نقل الدم، وتحدث الضخامة باكراً جداً إن لم ينقل الدم.

يستؤصل الطحال حين تزيد الكريات الحمر على الحاجة الطبيعية (١٥ملغ/كغ/شهرياً) بمقدار مرة ونصف للحفاظ على الهيموغلوبين فوق الـ ١٠غ/دل، ويقال على نحو آخر إنه يُلجأ إلى استئصال الطحال عندما تفوق الحاجة السنوية من الكريات الحمر الـ ٢٢٠ مل/كغ من وزن المريض للحفاظ على معدل الهيموغلوبين نحو ١١,٥ غ/دل.

يهدف استئصال الطحال إلى إنقاص الحاجة إلى نقل الدم والحيلولة دون الاندخال الباكر للأعضاء الحيوية بالحديد. ويجب إعطاء لقاح الرئويات والسحائيات قبل أسبوعين من استئصال الطحال، كما يجب إعطاء لقاح المستدمية النزلية إن لم يكن قد أُعطي سابقاً. ويُعطى المريض معالجة وقائية بالبنسلين بمقدار ٢٥٠ملغ مرتين يومياً بعد استئصال الطحال بهدف إنقاص الإصابة بالأخماج الخطرة.

(٣)- استخلاب الحديد: تهدف المعالجة الخالبة للحديد chelation therapy إلى الحفاظ على مستواه ضمن الحدود الطبيعية والحيلولة دون ترسبه؛ للتخلص من آثاره السلبية المختلفة. يزداد الحديد عادة بسبب نقل الدم وزيادة الامتصاص عبر الأمعاء وأخيراً بسبب فرط الانحلال المزمن.

يعد الديفيروكزامين deferoxamine الدواء الأكثر شهرة في إطراح الحديد ولكنه غير فعال عن طريق الفم. يعطى الدواء تحت الجلد بمقدار ٤٠ملغ/كغ يومياً بوساطة مضخة خاصة مدة ٨-١٢ساعة ٥-٦ أيام أسبوعياً. تبدأ المعالجة بعد نقل ١٠-١٥ وحدة من الدم؛ لأن سُمية الدواء تزداد حين عدم وجود كمية كافية من الحديد لكي يتم إطراحها، ويمكن تسريب الديفيروكزامين وريدياً بجرعات كبيرة في الحالات الشديدة والمتقدمة من تراكم الحديد، ولكن يجب الانتباه للتأثيرات الجانبية لهذا الدواء كالارتكاسات الموضعية واضطرابات الرؤية والسمع؛ لذلك يُنصح بدراسة قعر العين وتخطيط السمع على نحو متكرر.

والدفيريبرون deferiprone أحد طارحات الحديد الذي يؤخذ عن طريق الفم ويتم طرح الحديد مع البول. يعطى ثلاث مرات يومياً؛ وحيداً أو مع الديفيروكزامين، وهو أكثر تأثيراً في حديد العضلة القلبية من الديفيروكزامين. من آثاره الجانبية اعتلال المفاصل وغياب المحببات والاضطرابات الهضمية وعوز الزنك.

أحدث طارحات الحديد الفموية الدفيرازيروكس deferasirox (Exjade) يعطى مرة واحدة يومياً، ويطرح الحديد به عن طريق البراز. يؤدي هذا الدواء إلى اندفاعات جلدية واضطرابات عابرة في إنزيمات الكبد، ويبدو أن سهولة استعمال هذا الدواء وقلة آثاره الجانبية أدت إلى استعماله على نطاق واسع.

(٤)- إجراءات عامة:

(أ)- إعطاء حمض الفوليك ليس ضرورياً حين تطبيق برنامج نقل الدم بالإفاضة؛ ومن الضروري إعطاؤه بمقدار (١)ملغ يومياً فيما عدا ذلك.

(ب)- إعطاء فيتامين C بمعدل ٢٠٠ملغ يومياً يزيد من إطراح الحديد حين إعطاء الديفيروكزامين.

(ج)- يعطى جميع المرضى لقاح التهاب الكبد B.

(د)- تعطى المعالجات الغدية (تيروكسين، هرمون النمو، إستروجين، تستسترون) حين الحاجة إليها، كما يعالج الداء السكري بالإنسولين.

(هـ)- استئصال المرارة لدى تشكل الحصيات المرارية.

(و)- يعالج المصابون بالتهاب الكبد C بالأنترفيرون والريبافيرين.

يعالج المصابون بمتلازمة العوز المناعي المكتسب HIV بالمعالجة النوعية المضادة لفيروسه.

(ح)- يعالج تخلخل العظم osteoporosis بإعطاء الكلسيوم والفيتامين D مع البيفوسفونات bisphosphonates والمعالجة الهرمونية المناسبة.

(ط)- يجب اللجوء إلى الاستشارة الوراثية والتشخيص قبل الولادة حين الحاجة إلى دراسة السائل الأمنيوسي أو خزعة الزغب المشيمية.

(٥)- اغتراس الخلية الجذعية المكونة للدم الغيري: يبدو أن اغتراس (زرع) الخلية الجذعية المكونة للدم الغيري allogeneic من معطٍ متوافق الـ HLA تمثل العلاج الوحيد الشافي لمرضى التلاسيمية الكبرى بانتظار التطور الكبير المأمول من العلاج على مستوى الجينات gene therapy.

التشخيص قبل الولادة:

يمثل تشخيص الإصابة بالتلاسيمية في أثناء الحياة الجنينية prenatal diagnosis الحل الأمثل للتخلص من إنجاب أطفال مصابين بهذا الداء، وهي الطريقة الوقائية المثلى إذا عُرف أن نسبة الإصابة بالتلاسيمية بيتا المتوافقة الزيجوت لدى الطفل المولود من أبوين حاملين للمرض لا تتجاوز ٢٥٪.

طبقت هذه الطريقة للمرة الأولى سنة ١٩٧٤، وهناك العديد من الدول التي تُعنى حالياً بالتشخيص قبل الولادة؛ وعلى رأس هذه الدول قبرص واليونان وإيطاليا، ويأمل الباحثون في انتشار مثل هذه المراكز في سورية قريباً للإقلال

من الإصابة بالتلاسيمية الكبرى.

يعتمد التشخيص قبل الولادة على دراسة الدم الجنيني ببزل الحبل السري أو رشف المشيمة؛ أو على دراسة الدنا DNA الجنيني ببزل السائل الأمنيوسي أو بخزعة الزغب المشيمية.

وأخيراً يعد فحص الخطيبين قبل الزواج - للتأكد من عدم حملهما خلّة التلاسيمية أو أمراض الدم الوراثية الأخرى - من الأمور الأساسية في الدول التي يشيع فيها انتشار هذا المرض مثل سورية.

ب- التلاسيمية بيتا الوسطى intermedia:

تُعرف بأنها فقر دم معتدل الشدة تراوح فيه نسبة الهيموغلوبين بين ٧-١٠غ/دل، وهي لا تحتاج إلى نقل دم متكرر. قد يكون المريض متماثل الزيجوت أو متغاير الزيجوت على نحو مضاعف doubly heterozygous. شدة فقر الدم والسير السريري للمرض أقل مما في التلاسيمية بيتا الكبرى من دون النظر إلى النمط الوراثي genotype. يترافق المرض سريرياً وضخامة كبد وطحال، وتأخر النمو، والسحنة التلاسيمية الخاصة، وفرط بيلروبين الدم واتساع الأجواف النقوية اتساعاً شديداً إذا لم ينقل الدم. يعتمد التدبير على:

- إعطاء حمض الفوليك بمقدار (١)ملغ يومياً. يجب تجنب اللحوم والأغذية الغنية بالحديد، وتناول الشاي مع الطعام يقلل من امتصاص الحديد.

- استخلاب الحديد في المتقدمين بالسن من المرضى ولاسيما حين يحتاج المريض إلى نقل الدم، ويمكن الاعتماد على عيار الفيريتين والبدء بذلك عندما يتجاوز مقداره ١٠٠٠ ميكروغرام/ل.

- قد يحتاج بعض المرضى إلى نقل الدم ولاسيما في أثناء نوبات تثبيط النقي أو في أثناء الحمل والإصابة بالأخماج الحادة، كما يجب البدء بنقل الدم منذ ما ينخفض الهيموغلوبين عن ٧غ/دل؛ وإلا زادت التشوهات العظمية على ما يحدث في المصابين بالتلاسيمية الكبرى الذين يخضعون لبرامج نقل الدم الجيدة.

- قد يلجأ أحياناً إلى استئصال الطحال الذي يساعد على رفع الهيموغلوبين من جهة؛ ويوقف الحاجة إلى نقل الدم من جهة أخرى.

ج- تلاسيمية بيتا الصغرى:

شكل لاعرضي للتلاسيمية، صامتة سريرياً، تدعى خلّة التلاسيمية بيتا β-thalassemia trait. يتميز المرض بفقر دم خفيف يكون فيه الهيموغلوبين بين ١٠-١٢غ/دل والكريات الحمر زائدة (نحو ٦ مليون). تبدو بدراسة اللطاخة الدموية كريات حمر ناقصة الحجم والصباغ (MCH، MCV) ناقصة بشدة) ولكن RDW يكون طبيعياً. يؤكد التشخيص برحلان الهيموغلوبين الكهربائي؛ إذ يكون HbA2 أكثر من ٤٪، وقد يزداد الهيموغلوبين F في ٥٠٪ من الحالات.

د- تلاسيمية بيتا ودلتا:

تترافق وخلل إنتاج السلاسل بيتا ودلتا δβ-thalassemia. يزداد إنتاج الهيموغلوبين F بنسبة ٥-٢٠٪ في الحالات المتخالفة الزيجوت، وتشبه سريرياً ومخبرياً التلاسيمية بيتا الصغرى. ويلاحظ وجود الهيموغلوبين F وحيداً في الحالات المتماثلة الزيجوت وتشبه الصورة الدموية والسريرية التلاسيمية الوسطى.

الهيموغلوبين ليبور Lepore: هيموغلوبين شاذ ينتج من تعابر غير متساوٍ unequal crossing-over بين الجين β والجين δ؛ يؤدي إلى إنتاج سلسلة ببتيدية مؤلفة من السلسلة δ في طرفها الأميني والسلسلة β في طرفها الكربوكسيلي. تؤدي الحالات المتماثلة الزيجوت من الهيموغلوبين Lepore إلى التلاسيمية الوسطى، وتؤدي الحالات المتغايرة الزيجوت إلى التلاسيمية الصغرى.

الهيموغلوبين constant spring (CS): يتألف الهيموغلوبين CS من سلسلتي بيتا طبيعيتين وسلسلة ألفا طبيعية وأخرى شاذة مؤلفة من ١٧٢ حمضاً أمينياً بزيادة ٣١ حمضاً أمينياً ($\alpha^{cs}\alpha$/) على السلسلة ألفا الطبيعية، وذلك بسبب طفرة في نهاية الرامزة termination codon mutation.

يؤدي الشكل المتخالف الزيجوت ($\alpha^{cs}\alpha/\alpha\alpha$) إلى نقص حجم الكريات الحمر نقصاً معتدلاً وفقر دم خفيف، أما الشكل المتماثل الزيجوت ($\alpha^{cs}\alpha/\alpha^{cs}\alpha$) فيؤدي إلى متلازمة سريرية تشبه بأعراضها الدموية والسريرية التلاسيمية الوسطى.

البقاء الوراثي للهيموغلوبين الجنيني hereditary persistence of fetal hemoglobin (HPFH): البقاء الوراثي للهيموغلوبين الجنيني هو مجموعة من الاضطرابات الوراثية التي تتميز باستمرار بقاء الهيموغلوبين الجنيني وعدم غيابه بعد السنة الأولى من العمر. تترافق هذه الاضطرابات ونقص تشكل الغلوبين بسبب خلل في الجينات بيتا ودلتا ولكن على نحو مختلف عن متلازمات التلاسيمية بيتا، إذ إن السلاسل غاما تكون قادرة على تعويض نقص السلاسل بيتا ودلتا مؤدية بالتالي إلى شكل لاعرضي لهذه الأمراض. يتوزع الهيموغلوبين F في معظم هذه الأمراض

على نحو متجانس homogenous في جميع الكريات الحمر (pancellular HPFH)، وهو ما يشاهد لدى الأفارقة واليونان. وقد يتوزع الهيموغلوبين F على نحو غير متجانس heterogenous شاملاً بعض الكريات الحمر فقط (heterocellular HPFH) وهو ما يعرف بالشكل السويسري والإنكليزي.

٢- متلازمات تلاسيمية ألفا:

التلاسيمية ألفا **α- thalassemia** هي خلل وراثي يصيب السلاسل ألفا من الهيموغلوبين، وتتميز بنقص تشكل السلاسل ألفا إما لخبن deletion وإما لطفرة mutation تصيب الجينات ألفا المسؤولة عن تشكل هذه السلاسل. تعد التلاسيمية ألفا من عيوب الهيموغلوبين الوراثية الأكثر شيوعاً في العالم، فهي واسعة الانتشار في إفريقيا وجنوب غربي آسيا والفيليبين والصين وبعض دول البحر الأبيض المتوسط والمملكة العربية السعودية (ولاسيما المنطقة الشرقية منها). ولا توجد حتى الآن دراسات توثق مدى انتشار مختلف أشكال التلاسيمية ألفا في سورية، ولكن الممارسة السريرية تؤكد وجود هذه الأمراض بنسبة لا يستهان بها.

يتألف جزيء الهيموغلوبين من أربع سلاسل من الغلوبين (اثنتين ألفا واثنتين غير ألفا من الجزيئات الثلاث التالية: بيتا، غاما، ودلتا). والتوازن الدقيق في إنتاج هذه السلاسل ضروري جداً لتكوين الهيموغلوبينات السوية وسلامة الأرومات الحمر. تتميز التلاسيمية ألفا بنقص إنتاج سلاسل الغلوبين ألفا مما يؤدي إلى اضطرابات دموية تعكس شدة الخلل الوراثي، كما يؤدي نقص سلاسل الغلوبين ألفا إلى تراكم السلاسل بيتا وغاما ضمن الأرومات الحمر مؤدية إلى تشكل الكريات الحمر اللافعال وبالتالي فقر الدم. يتألف الهيموغلوبين H من أربع سلاسل بيتا (4β) والهيموغلوبين Bart من أربع سلاسل غاما (4γ).

تتوضع الجينات ألفا على الذراع القصير للصبغي (١٦) وهي مؤلفة في الشخص السوي من أربع جينات ألفا، تأتي كل اثنتين ($\alpha_2\,\alpha_1$) من أحد الأبوين بصورة تكون فيها الجينات ألفا عند الإنسان الطبيعي ($\alpha_2\alpha_1/\alpha_2\alpha_1$)، يبدو أن الجين α_2 مسؤول عن إنتاج ٧٥٪ من السلاسل ألفا، ودرجة النقص في إنتاج السلاسل ألفا تعتمد على نمط الخلل الوراثي (خبن أو طفرة) وعدد الجينات ألفا المصابة، ونوع الجين المصاب α_2 أو α_1.

هناك نمطان من الاضطراب الوراثي في التلاسيمية ألفا، يتميز الأول بغياب جيني ألفا ($--/$)α^0 والثاني بغياب جين ألفا واحد فقط إما بالخبن ($-\alpha/$)α^+ وإما بالطفرة ($\alpha\alpha^T/$). يدل الحرف T هنا على جين ألفا مصاب بالطفرة وليس بالخبن وهذا مختلف من الناحية الوراثية.

تتألف متلازمات تلاسيمية الألفا سريرياً من أربعة أنماط:

أ- الحامل الصامت silent carrier.

ب- خلة التلاسيمية ألفا أو تلاسيمية ألفا الصغرى.

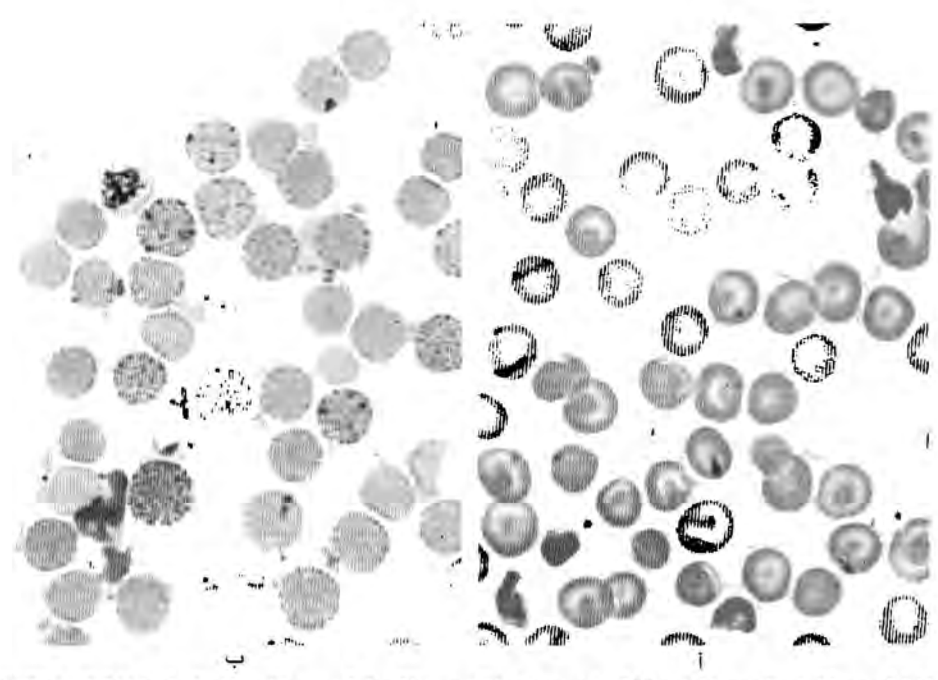
ج- داء الهيموغلوبين H.

د- الخزب الجنيني hydrops fetalis.

أ- الحامل الصامت: هو شكل لاعرضي للتلاسيمية ألفا، يعود إلى غياب أو إلى حذف جين ألفا واحد ($\alpha\alpha/\alpha$-)، ويكتشف مصادفة لدى الدراسة العائلية. تكون الصورة الدموية طبيعية عدا نقص الـ MCV والـ MCH نقصاً قليلاً. يلاحظ وجود نسبة ضئيلة من الهيموغلوبين Bart (١-٢٪) حين الولادة، ولكن رحلان الهيموغلوبين الكهربائي يكون طبيعياً في البالغ. يعتمد التشخيص على دراسة نسبة تركيب السلاسل α/β أو تحليل الـ DNA.

ب- تلاسيمية ألفا الصغرى: تنجم عن غياب أو حذف جيني ألفا ($\alpha\alpha/--$) أو (α/α-). تتميز بفقر دم خفيف ناقص الحجم والصباغ. اللطاخة المحيطية تبدو فيها كريات حمر صغيرة مع خلايا هدفية واختلاف الشكل اختلافاً خفيفاً. ويلاحظ وجود نسبة معتدلة من الهيموغلوبين Bart (٢-١٠٪) حين الولادة ولكن رحلان الهيموغلوبين الكهربائي يكون طبيعياً في البالغ. يعتمد التشخيص الأكيد أيضاً على دراسة نسبة تركيب السلاسل α/β أو تحليل الـ DNA.

ج- داء الهيموغلوبين H: ينجم عن حذف ثلاثة جينات ألفا إما بالخبن ($\alpha/--$) وإما بالطفرة ($\alpha\alpha^T/\alpha\alpha^T$) أو ($\alpha\alpha^T/-$). يشاهد داء الهيموغلوبين H في جميع بقاع العالم، ولكنه شائع نسبياً في جنوب غربي آسيا وحوض البحر الأبيض المتوسط والمملكة العربية السعودية. يبدو المرض سريرياً بفقر دم مزمن ينجم عن تراكم السلاسل بيتا وترسبها ضمن الكريات الحمر مؤدية إلى تشكل الكريات الحمر اللافعال. يلاحظ أيضاً الشحوب واللون اليرقاني وضخامة الكبد والطحال. قد يترافق المرض وبعض المضاعفات كنقص الفولات، والحصيات المرارية، وقرحات الساقين، والأخماج ونوب فرط الانحلال المحرضة بالأدوية أوالخمج، وأخيراً زيادة تراكم الحديد. مخبرياً المرض هو فقر دم ناقص الحجم MCV والصباغ MCH مع ارتفاع الـ RDW بشدة. يراوح الهيموغلوبين بين ٧-١٠غ/دل مع ارتفاع الشبكيات والبيليروبين اللامباشر ارتفاعاً معتدلاً. تبدو في دراسة



الشكل (٤) أ- لطاخة دموية لداء الهيموغلوبين H تبين وجود كريات حمر ناقصة الحجم والصباغ بشدة إضافة إلى اختلاف الشكل ووجود الخلايا الهدفية. ب- اختبار حضن الكريات الحمر مع BCB يؤدي إلى ظهور مشتملات الهيموغلوبين H.

اللطاخة المحيطية كريات حمر ناقصة الحجم والصباغ مع اختلاف الشكل والحجم بشدة، يؤدي اختبار حضن الكريات الحمر مع أزرق كريزيل اللماع(brilliant cresyl blue (BCB مدة ساعتين بدرجة ٣٧م؛ إلى ظهور مشتملات الهيموغلوبين H ضمن الكريات الحمر (الشكل ٤). يؤكد التشخيص برحلان الهيموغلوبين الكهربائي الذي يبدي وجود الهيموغلوبين H بمقدار يراوح من ٢-٤٠٪ إضافة إلى وجود الهيموغلوبين بارت Bart في ١٠٪ من الحالات فقط.

قد يترافق داء الهيموغلوبين H والتخلف العقلي mental retardation؛ إذ إن وجود جين قريب من مجموعة الجينات ألفا على الصبغي (١٦) قد يُحذف أو يصاب بالطفرة حين حدوث التلاسيمية ألفا مما يؤدي إلى التخلف العقلي. هناك شكل مكتسب acquired لداء الهيموغلوبين H يشاهد في الإبيضاضات النقوية الحادة والمزمنة، وفقر الدم الحديدي، وآفات خلل تنسج النقي MDS، والاضطرابات التنشئية النقوية المزمنة الأخرى. يراوح مقدار الهيموغلوبين H في هذه الأمراض بين ٥-٧٠٪.

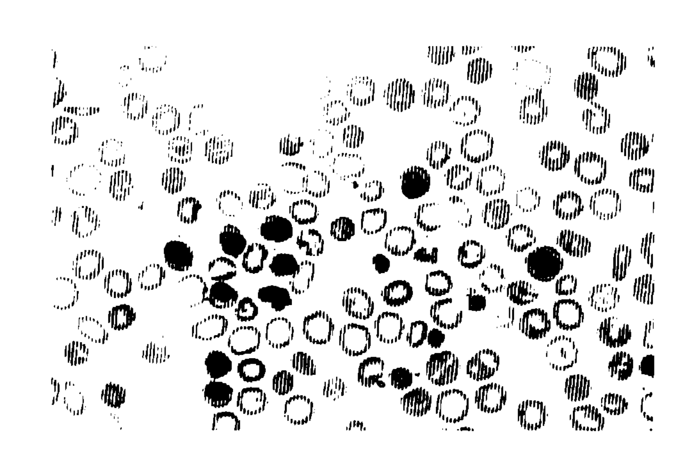
معالجة داء الهيموغلوبين H داعمة بالدرجة الأولى بتعويض حمض الفوليك، وتجنب إعطاء مركبات الحديد والمواد المؤكسدة، ومحاربة الأخماج، والاستعمال الجيد لنقل الدم. يُستأصل الطحال في فرط الطحالية المترافق ونقص عناصر الدم. وقد يترافق استئصال الطحال وزيادة تعداد الصفيحات زيادة كبيرة تؤدي إلى الخثار والصمة الرئوية.

د- الخزب الجنيني: ينجم عن غياب السلاسل ألفا (- -/- -)، وهو مرض مميت إذ يولد الطفل ميتاً أو يموت مباشرة بعد الولادة. يشاهد المرض في جنوب غربي آسيا وقد سجلت بعض الحالات في سورية (الشكل ٥).

يولد الطفل ناقص الوزن مع وذمة شديدة وتطبل البطن والحبن وضخامة الكبد والطحال والقلب. يراوح هيموغلوبين الحبل السري بين ٤-١٠غ/دل وتكون الكريات الحمر ناقصة الحجم والصباغ مع اختلاف الشكل والحجم اختلافاً شديداً؛ ووجود كريات حمر منواة وزيادة الشبكيات (الشكل ٦). يبين رحلان الهيموغلوبين الكهربائي وجود نسبة ٨٠٪ من الهيموغلوبين Bart و٢٠٪ من الهيموغلوبين Portland ($\zeta 2\ \gamma 2$).



الشكل (٥) الخزب الجنيني المرافق لتلاسيمية ألفا الكبرى



الشكل (٦) لطاخة دموية لتلاسيمية ألفا الكبرى (خزب جنيني) بعد الولادة تبين وجود كريات حمر ناقصة الصباغ بشدة؛ إضافة إلى تعدد الاصطباغ والعديد من الأرومات الحمر.

ثانياً- الهيموغلوبينات الشاذة:

هي أمراض وراثية تتميز بطفرات بنيوية تؤدي إلى حلول حمض أميني مكان حمض آخر في سلسلة الغلوبين. يعرف من هذه الهيموغلوبينات نحو ٦٥٠ نوعاً حتى الآن، بيد أن معظمها صامت سريرياً ويكشف فقط برحلان الهيموغلوبين الكهربائي بسبب اختلاف شحنتها الكهربائية، في حين يؤدي بعضها إلى إحداث أمراضٍ وأهمها:

الهيموغلوبين S HbS (Hb $\alpha2\ \beta^{s}2$ 6 /Glu → val)

الهيموغلوبين C HbC (Hb $\alpha2\ \beta^{c}2$ 6 /Glu → Lys)

الهيموغلوبين E HbE (Hb $\alpha2\ \beta^{E}2$ 26 /Glu → Lys)

يعد فرط الانحلال التظاهرة السريرية الأساسية لهذه الأمراض، ولكن قد تشاهد الحوادث الخثرية بسبب تناقص ذوبان جزيء الهيموغلوبين وعدم ثباته تجاه بعض الأدوية. أكثر هذه الأمراض شيوعاً فقر الدم المنجلي.

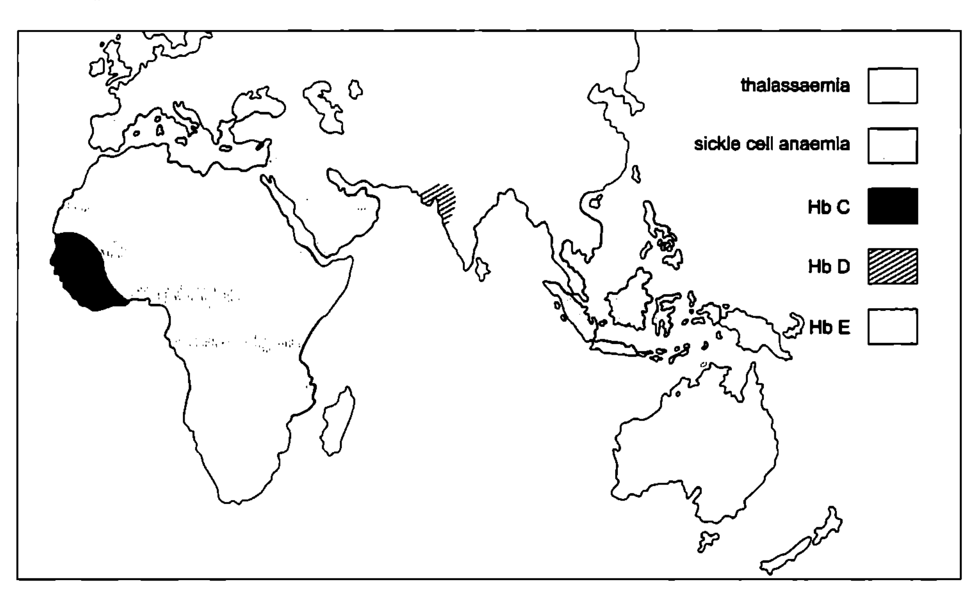
فقر الدم المنجلي:

مرض وراثي ينتقل صفة صاغرة، يتميز بوجود هيموغلوبين شاذ ضمن الكرية الحمراء يدعى الهيموغلوبين S (الحرف S من كلمة sickle التي تعني المنجل). ينجم عن طفرة نقطية تصيب السلسلة بيتا وتؤدي إلى حلول حمض أميني يدعى الفالين valine في الموقع السادس من هذه السلسلة مكان حمض أميني آخر يدعى حمض الغلوتاميك glutamic acid.

يصيب المرض السود على نحو خاص، وهو كثير المصادفة لدى الأفارقة الأمريكيين؛ إذ تبلغ نسبة حملة المرض ٨٪ منهم، ويشاهد بكثرة في إفريقيا ولاسيما المناطق الموبوءة بالملاريا حيث تصل نسبته في بعض المناطق إلى ٤٠٪. يعد الأشخاص الحاملون لخلّة المنجلي مقاومين نسبياً لتأثيرات الملاريا المنجلية المميتة في الطفولة الباكرة، لذلك فإن النسبة العالية لهذا الجين في إفريقيا الاستوائية يمكن تفسيره بميزة البقيا الانتقائية في مناطق تعد فيها الملاريا المنجلية مستوطنة، لكن المصابين بفقر الدم المنجلي ليس لديهم مقاومة أكبر للملاريا المنجلية.

يبين الشكل (٧) التوزع الجغرافي لفقر الدم المنجلي واعتلالات الهيموغلوبين الشائعة الأخرى.

المرض واسع الانتشار في سورية ولكن لا توجد إحصاءات دقيقة توثق مدى انتشاره، بيد أن الإحصاءات التي أجريت على عينة من طالبي الزواج لدى نقابة أطباء اللاذقية والمؤلفة من ٧١٨٠ حالة بينت ما يلي:



الشكل (٧) التوزع الجغرافي لفقر الدم المنجلي والتلاسيمية واعتلالات الهيموغلوبين الشائعة الأخرى

الهيموغلوبين	عدد الحالات	النسبة المئوية
HbS trait	٣٢٧	٤,٥
β-thal. trait	٢٣٧	٣,٤
HbE trait	١٦	٠,٢٢
β-thal	٨	٠,١١
HbH disease	٦	٠,٠٨
HbC trait	١	٠,٠١
SCD	٧	٠,٠٩

توزعت الحالات السبعة من الداء المنجلي SCD إلى ثلاث حالات من فقر الدم المنجلي (HbSS)، وثلاث حالات من التلاسيمية المنجلية (HbS/β-thal)، وحالة واحدة من داء الهيموغلوبين HbS/E. وفي دراسة أخرى تمثلت بمسح استقصائي لشذوذات الهيموغلوبين عند حديثي الولادة في محافظة اللاذقية أجريت في مستشفى الأسد الجامعي سنة ٢٠٠٦ تبين أن نسبة حملة خلّة المنجلي هي ٤٪ وحملة خلة التلاسيمية ألفا هي ٣,٦٪.

للداء المنجلي أنواع متعددة وقد صنفت بحسب نمطها الوراثي genotype كما يرى في الجدول.

وقد دلت الدراسات المخبرية والملاحظة السريرية على وجود جميع أنواع فقر الدم المنجلي في سورية، بيد أن ما لفت الانتباه وجود نمط لا يمكن تصنيفه ضمن أي من هذه المجموعات، وهو يتميز بوجود نسبة عالية من الهيموغلوبين F تفوق ٣٠٪ ولكن توزع هذا الهيموغلوبين غير متجانس heterocellular ضمن الكريات الحمر. السير السريري لهذا الشكل معتدل نسبياً فهو يختلف لذلك عن النمط الإفريقي اللاعرضي (HbS/HPFH)، كما أن وراثته تختلف أيضاً (HbSS/HPFH).

الفيزيولوجيا المرضية:

يتميز الهيموغلوبين المنجلي (HbS) بتبدل مهم في صفاته فهو يمتلك شحنة كهربائية عالية مقارنة بالهيموغلوبين الكهلي (HbA) لذلك فهو يختلف بحركيته على الرحلان الكهربائي. يتحول الهيموغلوبين المنجلي إلى شكل هلامي حين حدوث نقص في الضغط الجزئي للأكسجين Po_2، وتأخذ الكريات الحمر شكل المنجل ليلتصق بعضها ببعض مما يزيد من لزوجة الدم ويعوق الجريان الدموي محدثاً الخثرات الدقيقة السادة للأوعية. يؤدي تمنجل الكريات الحمر إلى قصر عمرها وإلى تخريبها من قبل الجهاز الشبكي البطاني ما يؤدي إلى فرط الانحلال وفقر الدم الانحلالي المزمن.

يؤثر الهيموغلوبين الجنيني (HbF) في الهيموغلوبين المنجلي بإنقاص مكاثير polymers الأخير ضمن الكرية الحمراء، لذلك كلما زادت نسبة الهيموغلوبين الجنيني قلت شدة أعراض فقر الدم المنجلي.

قد تورث التلاسيمية ألفا مع الخلّة trait المنجلية أو الداء المنجلي، فالمرضى الذين يحملون خلة التلاسيمية ألفا إضافة إلى فقر الدم المنجلي يكون المرض لديهم أقل شدة من المرضى المصابين بفقر الدم المنجلي، ولكن يبدو أن ذلك لايؤثر في تواتر المضاعفات السادة للأوعية وشدتها.

نمط الداء المنجلي	الشدة السريرية	Hb g/dl	MCV (fl)	Reticulocytes (%)	HbS (%)	HbF (%)	HbA2 (%)	HbA (%)
HbSS	شديد	٧,٥	٨٥	٣٠ -٥	٩٠ <	١٠ >	٣,٥ >	٠
HbS/B° -thal	متوسط - شديد	٨,٥	٦٥	٢٠ -٥	٨٠ <	٢٠ >	٣,٥ <	،
HbS/B+-thal	معتدل- متوسط	١٠	٧٢	١٠ -٥	٦٠ <	٢٠ >	٣,٥ <	٣٠ -١٠
HbS/C	متوسط - شديد	١١	٨٠	١٠ -٥	٥٠	٥ >	(C)٥٠	٠
HbSS/a-thal	متوسط - شديد	١٠	٧٠	١٠ -٥	٨٠ <	١٠ >	٣,٥ >	٠
HbS/HPFH	متوسط - شديد	١٤	٨٥	٣ -١	٧٠ <	٣٠ <	٣,٥ >	٠
HbSS/HPFH lattakia	متوسط - شديد	٩,٦	٨٠	١٥ -٥	٦٣,٤	٣٤,٩	١,٧	

يبين الجدول التالي مختلف أنماط الداء المنجلي مع خصائصها السريرية والمخبرية.

التظاهرات والمضاعفات السريرية:

تتميز التظاهرات السريرية للمرض بفقر دم شديد يترافق والنوبات crises. الأعراض الناجمة عن فقر الدم معتدلة نسبياً بسبب ضعف إلفة الهيموغلوبين S للأكسجين؛ مما يجعله يترك الأكسجين بسهولة للأنسجة مقارنة بالهيموغلوبين الكهلي (HbA).

تختلف شدة فقر الدم المنجلي من مريض إلى آخر، فبعض المرضى تكون أعراضهم قليلة ويعيشون حياة شبه طبيعية في حين تحدث لدى آخرين نوبات شديدة ومتكررة. قد تكون النوبات سادة للأوعية، أو نوبات انحلالية أو تثبيطاً حقيقياً لنقي العظم.

١- فقر الدم:

فقر دم مزمن بسبب الانحلال المتكرر ولكنه معاوض على الأغلب، يترافق وزيادة تعداد الشبكيات. هناك إضافة إلى الانحلال الدموي المزمن العديد من العوامل التي تسهم في حدوث فقر الدم وهي:

- انخفاض تركيز الاريثروبويتين مما يؤدي إلى ضعف معاوضة الانحلال، ويكون هذا التأثير أكثر وضوحاً لدى البالغين ولاسيما مع ترقي الأذية الكلوية.
- عوز حمض الفوليك أو الحديد الناجم عن الحاجة الزائدة لهذه المواد إضافة إلى الإطراح البولي الزائد.

هناك ثلاث حالات تترافق وفقر دم حاد على أساس فقر الدم المزمن لدى المصابين بالداء المنجلي وهي:

أ- الاحتجاز الطحالي splenic sequestration: من المضاعفات القليلة ولكنه خطير ويحتاج إلى تدخل سريع وإسعافي. يتمثل بضخامة طحالية مفاجئة تحتبس كمية كبيرة من الدم وتترافق أحياناً وصدمة نقص الحجم. تحدث آلام مراقية يسرى وغثيان وقياء. تصيب الأطفال وخاصة بين ٥-٢٤ شهراً. قد تتكرر هذه النوبات؛ لذلك يعد استئصال الطحال من الحلول العلاجية الناجعة.

ب- نوبات لاتنسج النقي aplastic crises: تتميز بتثبيط مؤقت لنقي العظم يستمر مدة أسبوعين تقريباً، ويترافق وفقر دم شديد ونقص الشبكيات والأرومات الحمر ضمن النقي. لا تتأثر الكريات البيض والصفيحات الدموية. تعد الأخماج السبب الرئيسي لهذه النوبات وخاصة الخمج بالفيروسات الصغيرة parvovirus B19. تنتهي النوبات خلال عشرة أيام تقريباً وتترافق وزيادة الشبكيات التي قد تصل حتى ٥٠-٦٠٪ وبمستويات جيدة من الهيموغلوبين. وتعويض حمض الفوليك أساسي لمنع حدوث فقر الدم العرطل.

ج- نوبات فرط الانحلال hyperhemolytic crises: نادرة وتعود في أغلب الحالات إلى سبب دوائي أو خمجي، وقد يكون لعوز خميرة G-6-PD أهمية أيضاً في حدوث ذلك. يبدأ المرض بالشعور بالضعف ويبدو المريض شاحباً مع لون يرقاني صريح، وقد ترافق ذلك آلام بطنية. قد يهبط الهيموغلوبين إلى ٥ غ/دل خلال أيام وتزداد الشبكيات، ولكن يبدأ الانحلال بالزوال تدريجياً في بضعة أيام.

٢- النوبات الألمية السادة للأوعية vaso-occlusive crises:

وهي شائعة نسبياً ويعد الألم الظاهرة الأساسية فيها، تتحرض النوب ببعض العوامل **مثل**: الخمج، البرد، التجفاف، الجهد، الولادة، الطمث، تناول الكحول، نقص الأكسجة، ولكن معظم النوبات الألمية لا يمكن تحديد سببها أو ربطها بسبب معين. قد يتوضع الألم في أي عضو من الجسم ولكن المناطق الأكثر إصابة هي الصدر والبطن والظهر.

ومتلازمة اليد والقدم (التهاب الأصابع dactylitis) من المضاعفات الشائعة لفقر الدم المنجلي قبل سن الخامسة، وهي تورم أصابع اليدين والقدمين تورماً مؤلماً قد يكون العلامة الأولى التي تكشف المرض عند الأطفال.

النعوظ المؤلم (القساح priapism) من مضاعفات المرض أيضاً، ويشاهد لدى ٦-٤٠٪ من المرضى ويحرض بممارسة العادة السرية والجماع والتحريض الجنسي، ويجب فيه استشارة اختصاصي بالأمراض البولية لأن استمراره قد يؤدي إلى العنانة impotence. يعالج بالإماهة والأكسجة والمسكنات والمهدئات وتبديل الدم الجزئي.

٣- الأخماج infections:

الأخماج سبب رئيسي لوفاة المصابين بفقر الدم المنجلي، فهم عرضة للإصابة بالأخماج بعد عمر أربعة أشهر بسبب قصور وظيفة الطحال العائد إلى التمنجل الطحالي الذي يؤدي إلى ضمور الطحال وتليفه وعدم قدرته على تصفية الأحياء المجهرية من الدوران الدموي. يؤدي غياب وظيفة الطحال إلى شيوع إصابة المريض بالجراثيم ذوات المحفظة كالعقديات الرئوية والمستدمية النزلية. يسهم ضعف استجابة الأضداد IgG وIgM وخلل وظيفة البلاعم واضطراب السبيل البديل للمتممة؛ في زيادة تعرض هؤلاء المرضى للأخماج.

يلاحظ تجرثم الدم بنسبة قد تصل من ٢٠-٥٠٪ من المصابين بالداء المنجلي؛ والعقديات الرئوية والمستدمية النزلية من الأسباب الشائعة لذلك. قد يشاهد التهاب

السحايا في الرضع والبالغين وتسببه غالباً العقديات السحائية. وذات الرئة الجرثومية شائعة نسبياً في المصابين بفقر الدم المنجلي، وتعد كل من المطورات Mycoplasma والمتدثرات Chlamydia والفيلقية Legionella إضافة إلى الفيروسات التنفسية من الأسباب الشائعة لحدوثها. أخيراً قد تلاحظ زيادة حدوث ذات العظم والنقي بسبب الإصابة الخمجية لأماكن الاحتشاءات العظمية، وتعد السالمونيلا السبب الرئيسي في حدوثها.

٤- الحوادث الوعائية الدماغية:

تتضمن نقص التروية الدماغية العابر، والسكتة الدماغية stroke والنزف الدماغي، واحتشاءات النخاع الشوكي والإصابات الدهليزية. تحدث السكتة الدماغية في ٧٪ من المصابين بالداء المنجلي، والتشخيص بالأمواج فوق الصوتية عبر الدماغ transcranial Doppler ultrasonography من الاختبارات الأساسية لتشخيص خلل الجريان الدموي الدماغي، فهو لذلك يعد من الاختبارات التي تنذر باحتمال إصابة الطفل بالسكتة الدماغية.

يعتمد علاج السكتة الدماغية على تبديل الدم الجزئي يتبعه نقل الدم المتكرر الذي قد يمنع حدوث سكتات دماغية إضافية، يمكن اللجوء إلى تحريض تشكل الهيموغلوبين F (إعطاء الهيدروكسي يوريا) وإلى اغتراس الخلية الجذعية المكونة للدم حلاً جذرياً أحياناً.

٥- المضاعفات العظمية:

سبب المضاعفات العظمية في الداء المنجلي توسع الأجواف العظمية من جهة والأخماج العظمية من جهة أخرى. يؤدي توسع الأجواف العظمية إلى إعطاء مظهر الشعر الواقف hair-on-end بصورة الجمجمة الشعاعية. أما الاحتشاءات العظمية فغالباً ما تصيب رأس الفخذ مؤدية إلى نخرة رأس الفخذ الجافة avascular necrosis التي تترافق والألم والعرج لدى المشي، وإصابة رأس العضد أقل حدوثاً (الشكل ٨).

المعالجة في هذه الحالة داعمة على نحو رئيسي، ولكن قد يحتاج المريض إلى تبديل رأس الفخذ في الحالات المتقدمة من المرض. متلازمة انضغاط الحجاج هي انسداد الأوعية في الحيز النقوي حول الحجاج تؤدي إلى متلازمة تتألف من الصداع والحمى ووذمة الأجفان، والعلاج محافظ. قد يشاهد التهاب مفاصل ناجم عن الاحتشاءات حول المفصل مما يؤدي إلى الألم المفصلي والتورم والانصباب، وقد تسهم زيادة حمض البول في حدوث ما يسمى التهاب المفاصل النقرسي. العلاج بالراحة ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية.

٦- المضاعفات الرئوية:

تشكل التظاهرات الرئوية الحادة السبب الأكثر شيوعاً للوفاة في المصابين بالداء المنجلي وتسمى متلازمة الصدر الحاد acute chest syndrome (ACS)، وهي تترافق والألم الصدري والسعال ونقص الأكسجة. تعد الأخماج والاحتشاءات الرئوية والصمة الرئوية الشحمية من الأسباب الرئيسية لمتلازمة الصدر الحاد التي تحتاج إلى معالجة إسعافية بالصادات الوريدية والأكسجة الجيدة وتبديل الدم الجزئي. قد يُلجأ إلى المعالجة بالهيدروكسي يوريا واغتراس الخلية الجذعية المكونة للدم إذا تكررت نوبات الصدر الحادة.



الشكل (٨) صورة شعاعية للحوض لدى يافع تبين تسطح رأس الفخذين بسبب نخرة جافة.

وتليف الرئة من المضاعفات المتقدمة والمزمنة للداء المنجلي ويرافقه قصور رئوي متقدم، وقد يحول نقل الدم الوقائي دون حدوث هذه المضاعفة.

٧- المضاعفات الكلوية:

الإصابة الكلوية شائعة في فقر الدم المنجلي، وقد يكون الحدث البدئي فيه انسداد الأوعية الشعرية للب الكلية. تتظاهر الإصابة ببيلة دموية غير مؤلمة، ونخر حليمي، وقد يحدث تصلب كبيبي بؤري يؤدي أحياناً إلى القصور الكلوي. يؤدي اضطراب تركيز البول إلى بوال ليلي يترافق والتجفاف لدى المصابين، وقد يشاهد أحياناً متلازمة كلائية (نفروزية).

٨- المضاعفات القلبية:

يعود أغلبها إلى فقر الدم المزمن وزيادة الحصيل القلبي المعاوض. تلاحظ ضخامة قلبية في ٥٠٪ من الحالات، وقد يحدث ارتفاع ضغط رئوي وقلب رئوي يعود على الأغلب إلى تكرر متلازمة الصدر الحاد.

٩- المضاعفات الكبدية:

أكثرها شيوعاً الحصيات الصفراوية التي تكون لاعرضية في أغلبها وتصل حتى نسبة ١٢٪ عند الأطفال و٤٠٪ عند الكبار ويستطب فيها استئصال المرارة. قد يؤدي نقل الدم المتكرر إلى العدوى بالفيروسات أو داء الصباغ الدموي hemochromatosis مما يؤدي إلى أذية كبدية مزمنة قد تنتهي أحياناً بالقصور الكبدي الناجم عن النخر الكبدي والتليف البابي والتشمع.

وتشاهد الإصابات الكبدية الحادة كالتهاب الكبد الفيروسي، ولكن لابد من الإشارة إلى حدوث ما يسمى نوبات توشظ الكبد hepatic sequestration التي تنجم عن نقص التروية والاحتشاءات، وتتجلى بآلام مراقية يمنى؛ وارتفاع الحرارة، وكثرة الكريات البيض، وفرط بيلروبين المصل، واضطراب شديد في اختبارات وظائف الكبد قد ينتهي بقصور كبدي حاد لا ينفع معه تبديل الدم الجزئي.

١٠- المضاعفات العينية:

أهمها اعتلال الشبكية التكاثري وانسداد الأوعية الشبكية وانفصال الشبكية ونزوف الشبكية.

١١- المضاعفات الجلدية:

أهمها قرحات الساقين leg ulcers التي تعود إلى انسداد أوعية الجلد الدقيقة. تحدث بعد عمر (١٠) سنوات وتصيب غالباً منطقة الكعب الأنسي والوحشي وتتكرر في الجانبين وقد تحدث تلقائياً أو بعد الرض، وتميل إلى النكس في نصف المرضى مسببة عجزاً فيزيائياً وتأثيراً نفسياً سيئاً (الشكل ٩).



الشكل (٩) قرحة في الساق لدى شاب تترافق والنخر والتقرح.

قد تصاب هذه القرحات بالخمج ويكون غالباً بالعنقوديات المذهبة وعصيات القيح الأزرق. علاجها: الراحة ورفع القدمين والمعالجات المرممة الموضعية. قد يحتاج الأمر إلى تبديل الدم الجزئي وإعطاء سلفات الزنك عن طريق الفم لتحريض شفاء القرحات.

١٢- تأخر التطور الجسمي والجنسي:

يؤثر المرض في معدل الوزن أكثر من معدل الطول في السنتين الأوليين من العمر، ويتم غالباً الوصول إلى طول طبيعي مع سن الرشد، ولكن يبقى الوزن أقل من الطبيعي. يتأخر البلوغ في كل من الذكور والإناث. ويؤثر نقص عنصر الزنك في النمو لذلك فإن تعويض هذا العنصر من الأمور الضرورية.

تشخيص فقر الدم المنجلي:

١- اختبارات اعتلال الهيموغلوبين:

أ- الاختبارات التي تجرى قبل الولادة in utero: يجب أن يخضع الأزواج ذوو الخطورة العالية للإصابة بآفات الهيموغلوبين المنجلية لاختبارات اعتلالات الهيموغلوبين باكراً في أثناء الحمل. يمكن تشخيص الداء المنجلي على نحو جيد في أثناء الحياة الجنينية باللجوء إلى بزل السائل الأمنيوسي أو خزعة الزغب المشيمية؛ وذلك باعتماد دراسة الـ DNA بطريقة الـ PCR.

ب- التشخيص عند الولدان during newborn period:
وهنا يمكن تشخيص الداء المنجلي بالرحلان بالاعتماد على:

● تقنية الاستشراب السائل عالي الدقة high performance liquid chromatography.

● الرحلان على سترات الأغار (PH 6.2) الذي يميز بين الهيموغلوبين S، A، F.

● الرحلان على أستات السلولوز بوسط حامضي أو قلوي.

● رحلان الهيموغلوبين الشعري capillary electrophoresis: وهي طريقة حديثة ومرجعية يمكن بوساطتها كشف مختلف أنماط الهموغلوبين.

● تضخيم الـ DNA بطريقة الـ PCR: يمكن إجراء هذه الاختبارات على دم الحبل السري أو على لطاخة دموية من قدم الوليد مأخوذة على ورقة ترشيح خلال ٧٢ ساعة من الولادة.

يُعتمد برنامج التقصي في الوليد newborn screening بهدف الفحص الانتقائي لأطفال الآباء ذوي الخطورة المرتفعة للإصابة باعتلالات الهيموغلوبين؛ أو بالفحص الشامل للمواليد الجدد في المناطق التي يكثر فيها حدوث هذه الاعتلالات.

ج- التشخيص في الطفولة المتأخرة وعند البالغين: يعتمد تشخيص مختلف أنماط أو متلازمات الداء المنجلي على:

● الرحلان الكهربائي للهيموغلوبين على أستات السيللوز في وسط قلوي PH 8,4؛ ويتم ذلك بفصل الـ HbS عن أنواع الهيموغلوبينات الأخرى، ولكن للهيموغلوبين D وG حركية الهيموغلوبين S نفسها.

● الرحلان الكهربائي على سترات الأغار (PH 6,2)، حيث يتم فصل HbS عن HbD وHbG.

● اختبار الذوبان وهو يميز بين الهيموغلوبين S والهيموغلوبين D وG.

● رحلان الهيموغلوبين الشعري.

٢- الموجودات المخبرية والدموية:

● فقر دم مزمن معتدل إلى شديد محتمل على نحو جيد، يراوح الهيموغلوبين فيه بين ٦-٩,٥غ/دل وقد يصل في أثناء نوبات فرط الانحلال إلى ٣غ/دل، وهو سوي الحجم والصباغ إلا إذا ترافق فقر الدم المنجلي والتلاسيمية أو عوز الحديد.

● اختبار تمنجل إيجابي باستعمال المواد المرجعة كالميتابيسولفيت الصوديوم sodium metabisulfite.

● زيادة الشبكيات ٥-١٠٪ وغالباً بالكريات البيض والصفيحات.

● سرعة تثفل الدم تكون منخفضة بسبب فشل الكريات المنجلية في تشكيل ظاهرة تنضد الكريات الحمر rouleaux.

● ارتفاع البيلروبين اللامباشر والـ LDH وانخفاض الهابتوغلوبين.

● دراسة اللطاخة المحيطية تبين وجود: خلايا منجلية، وتعدد الاصطباغ، وكريات حمر منواة، وخلايا هدفية، وأجسام هاول جولي التي قد تشير إلى قصور وظيفة الطحال (الشكل ١٠).

● رحلان الهيموغلوبين الكهربائي: وهو يؤكد تشخيص المرض ويميز بين الحمَلة والمصابين، يرحل الهيموغلوبين المنجلي بشكل أبطأ من الهيموغلوبين الكهلي. يمكن إجراء الاختبار بعد الشهر السادس من العمر وبغياب وجود نقل دم حديث. تكون معطيات الرحلان في فقر الدم المنجلي المتماثل الزيجوت (HbSS):

HbS	75-95%
HbF	5-15%
HbA	2-3%

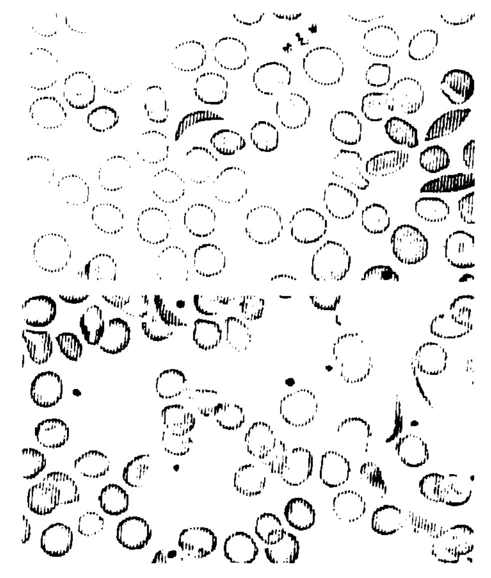
أما بقية أنماط الداء المنجلي فيمكن الرجوع إلى نتائج الرحلان الكهربائي للهيموغلوبين من الجدول الذي سبق ذكره.

تدبير الداء المنجلي وعلاجه:

من الضروري أن يتم العلاج في مركز طبي متخصص كي يوفر للمريض حياة طويلة وبأفضل مستوى ممكن.

١- إجراءات عامة:

تتضمن تعويض العناصر الأساسية مثل حمض الفوليك والزنك وفيتامين A إضافة إلى تغذية جيدة ونظافة شخصية عالية. يجب أن يعيش المصاب حياة هادئة ومتوازنة مع تجنب



الشكل (١٠) لطاخة محيطية لفقر دم منجلي تبدي كريات حمر منجلية وخلايا هدفية وتعدد الاصطباغ

الأعمال المجهدة والرياضات العنيفة والتجفاف والتعرض المديد للشمس. كما يجب تجنب الأخماج ونقص الأكسجة والجلوس المديد والتعرض للبرد وتقلبات المناخ المفاجئة. يجب فحص الشبكية في سن المدرسة كما يجرى فحص بالصدى دوبلر لأوعية القحف سنوياً بعد عمر السنتين للأطفال ذوي الخطورة العالية للحوادث الوعائية الدماغية.

٢- الوقاية وعلاج الأخماج:

تعد الأخماج من الأسباب الرئيسية للوفاة عند المريض المنجلي لذلك يعطى البنسلين وقائياً عن طريق الفم اعتباراً من سن ٣-٤ أشهر حتى سن سبع سنوات، يعطى لقاح الرئويات بعمر السنتين ويعاد بعمر خمس سنوات. ولقاح المستدمية النزلية بين عمر ٢-٦ أشهر وعلى ثلاث دفعات. ولقاح فيروس النزلة الوافدة سنوياً. ويجب تثقيف الأهل لكشف حالات الترفع الحروري عند أطفالهم ومعالجتها بالسرعة الممكنة وذلك بتحديد السبب وإعطاء العلاج المناسب.

٣- تدبير النوبات الألمية:

يمكن علاج النوبات الألمية الخفيفة إلى المتوسطة بالمنزل بزيادة شرب السوائل والمسكنات. أما علاج النوبات الألمية الشديدة فيجب أن يكون في المستشفى ويتضمن العلاج:

أ- الإماهة الوريدية الجيدة.

ب- مسكنات الألم التي تتضمن الباراسيتامول مع الكودئين، ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية والمورفينات.

ج- تبديل الدم الجزئي في النوبات الألمية المعندة التي تدوم أكثر من خمسة أيام بهدف إنقاص الهيموغلوبين S إلى أقل من ٤٠٪.

٤- تدبير نوبات توشظ الطحال (احتشاء الطحال):

أ- نقل الدم للحفاظ على الهيموغلوبين ٩-١٠غ/دل.

ب- تبديل الدم الجزئي حين ظهور اضطراب قلبي رئوي.

ج- نقل الدم المزمن بهدف الحفاظ على الهيموغلوبين S أقل من ٣٠٪.

د- يستطب استئصال الطحال في حال نوبة توشظ حادة وشديدة أو حدوث نوبتين متوسطتي الشدة.

٥- تدبير متلازمة الصدر الحاد:

يجب إجراء صورة صدر، وتعداد عام مع تعداد الشبكيات، وزرع الدم والقشع، وعيار غازات الدم الشريانية، وأضداد المفطورات، والدراسة الفيروسية، ويتضمن العلاج:

أ- إماهة جيدة مع القلونة، ولكن يجب الانتباه لعدم إغراق المريض بالسوائل تجنباً لوذمة الرئة الحادة.

ب- تسكين الألم.

ج- موسعات القصبات الأدرينالية الفعل adrenergic.

د- إعطاء الأكسجين في حال وجود نقص أكسجة مرافق (Pa O2 < 70 mm Hg).

هـ- إعطاء الصادات المناسبة.

و- تبديل دم جزئي ويستطب في نقص ضغط الأكسجين الجزئي بنسبة ٢٥٪، وقصور القلب الاحتقاني الحاد أو إجهاد قلب أيمن حاد، أو ذات الرئة سريعة التطور والظهور، وأخيراً زلة تنفسية شديدة مترافقة وتسرع القلب.

ز- إعطاء الهيدروكسي يوريا حين تكرار متلازمة الصدر الحاد.

ح- اغتراس الخلية الجذعية المكونة للدم في متلازمة الصدر الحاد المتكررة.

٦- نقل الدم:

يجب دوماً أن يُحسب حساب مضاعفات نقل الدم من احتمال نقل الأخماج الفيروسية، وزيادة حمل الحديد، وأخيراً التمنيع الغيري الذي تصل نسبته إلى ١٧٪ لدى مرضى نقل الدم المتكرر.

يجب أن يخضع الطفل عند التشخيص لما يسمى تنميط الكريات الحمر الواسع extended erythrocytes phenotyping؛ بهدف الحيلولة دون ارتكاسات نقل الدم والتمنيع الغيري alloimmunization.يجب أن يتم نقل الكريات الحمر المركزة الخالية من الهيموغلوبين S والمفصولة الكريات البيض إن أمكن. يعطى الدم بثلاث طرائق: نقل الدم الخفيف، أو تبديل الدم الجزئي، أو نقل الدم المتكرر والمزمن.

يستطب نقل الدم في الحالات التالية:

- احتداد فقر الدم المرافق لفرط الانحلال.
- فقر الدم المرافق لتثبيط السلسلة الحمراء.
- توشظ (احتشاء) الطحال.
- النوبات الألمية المعندة.
- متلازمة الصدر الحادة.
- قصور القلب الاحتقاني.
- النعوظ المؤلم.
- قرحات الساقين المزمنة.
- الحوادث الوعائية الدماغية.
- الأخماج المهددة للحياة (انتان الدم - التهاب السحايا).
- الحمل والعمليات الجراحية الانتقائية.

٧- الحمل والداء المنجلي:

قد يترافق الحمل لدى النساء المصابات بالداء المنجلي

ومضاعفات جدية لكل من الحامل والجنين، فالحامل قد تصاب بزيادة حدوث النوبات السادة للأوعية؛ أو متلازمة الصدر الحادة؛ أو تفاقم درجة فقر الدم؛ أو الانسمام الحملي والوفاة. أما في الجنين فقد تحدث الإجهاضات التلقائية؛ أو الخداج؛ أو تأخر النمو ضمن الرحم.

تراجعت كثيراً نسبة الوفيات والمضاعفات الناجمة عن الحمل لدى المنجليات بسبب التدابير التوليدية الحديثة، والمراقبة الجيدة في أثناء الحمل، وتغذية الحامل الجيدة.

ويجب اتخاذ الإجراءات التالية في أثناء الحمل:

- تنميط الكريات الحمر عند الحامل والأب ودراسة الأضداد عند الأم.
- تعويض الحديد وحمض الفوليك في أثناء الحمل.
- مراقبة الحامل جيداً من قبل أختصاصي التوليد وطبيب أمراض الدم.
- إجراء نقل الدم حين حدوث نوب سادة للأوعية أو تفاقم فقر الدم، أو حين وجود أي علامات لتألم الجنين أو نقص نموه.

٨- المعالجات الحديثة للداء المنجلي:

أ- المعالجة المضادة للتمنجل antisickling وهي تعتمد على تحريض تشكل الهيموغلوبين الجنيني (HbF) بالعوامل التالية:

- ازاسيتادين azacytadine.
- الديسيتادين decitadine.
- الهيدروكسي يوريا hydroxyurea.
- الارثروبويتين erythropoietin.
- الحموض العضوية ذات السلاسل القصيرة.

ب- اغتراس الخلية الجذعية المكونة للدم (HSCT).

٩- المعالجة بالهيدروكسي يوريا:

يحرض الهيدروكسي يوريا تشكل الهيموغلوبين F ضمن الكرية الحمراء مما يؤثر في تكوثر الهيموغلوبين S فينقص بذلك حدوث التمنجل. يزيد الهيدروكسي يوريا إماهة hydration الكرية الحمراء وينقص من تعبير جزيئات الالتصاق مما يؤثر فيها تأثيراً إيجابياً. وقد أظهرت الدراسات متعددة المراكز لدى الكهول والأطفال التأثير الإيجابي للهيدروكسي يوريا في إنقاص تكرار النوبات السادة للأوعية؛ وإنقاص متلازمة الصدر الحادة؛ وأخيراً الحاجة إلى نقل الدم ومعدل الاستشفاء وبالتالي تحسناً ملحوظاً في معدل البقيا. ونتيجة لهذه الدراسات يعد الهيدروكسي يوريا العقار الأول المرخص له من قبل FDA لعلاج الداء المنجلي المتوسط والشديد.

الجرعة: يبدأ العلاج بجرعة ١٥ملغ/كغ/يومياً بحيث تزداد كل ٦-٨ أسابيع بمقدار ٥ملغ/كغ حتى الوصول بالجرعة الكلية إلى ٣٥ملغ/كغ/يومياً. يجب مراقبة تعداد الدم بحيث تبقى العدلات ≤ ٢٠٠٠/ملم³، والصفيحات ≤ ٨٠ ألف/ملم³.

يهدف إعطاء الدواء لرفع الهيموغلوبين الجنيني إلى ٢٠٪ مع زيادة الهيموغلوبين الكلي ١-٢غ/دل. ومع هذا لا يستجيب بعض المرضى للعلاج بالهيدروكسي يوريا، تراوح نسبتهم بين ١٠-٢٠٪.

الاستطبابات:

- أكثر من ثلاث نوبات ألمية سنوياً.
- حادث وعائي دماغي مع تمنيع غيري.
- تكرار متلازمة الصدر الحادة.
- قرحات الساقين المعندة بعد فشل المعالجة التقليدية.
- النعوظ المؤلم المتكرر على الرغم من المعالجة.
- الحاجة المتكررة إلى نقل الدم.

أما **مضادات الاستطباب** فهي القصور الكلوي (كرياتين ٢ملغ/دل)؛ واضطراب وظائف الكبد؛ وفي الرجال والنساء حين وجود الرغبة في الإنجاب.

التأثيرات الجانبية:

- تثبيط النقي.
- تساقط الشعر، وتصبغات الجلد والمخاطيات.
- الاضطرابات الهضمية.
- التشوهات الجنينية.
- زيادة كرياتينين المصل.

١٠- اغتراس الخلية الجذعية المكونة للدم (HSCT):

وهو الحل الوحيد الشافي حالياً للداء المنجلي، وتكون النتائج في أفضل أحوالها لدى توافر معطٍ ملائم للـ HLA.

إنذار الداء المنجلي:

لا يمكن التنبؤ تماماً بمدة البقيا لدى هؤلاء المرضى لأنها تعتمد من جهة على شدة المرض ومن جهة أخرى على مضاعفاته العديدة، ولكن ٨٥٪ من المرضى يعيشون حياة هادئة ومديدة حين تطبيق المعالجة الجيدة.

تعد الأخماج السبب الرئيسي للوفاة لدى الأطفال تحت سن خمس سنوات وذلك بسبب خلل وظيفة الطحال، ومن الأسباب المهمة أيضاً قصور القلب والكلية والكبد. ويشكل خثار الأوعية الرئوية السبب الرئيسي للوفاة عند الكبار، أما خثار الأوعية الدماغية فالسبب الرئيسي للوفاة عند اليافعين.

الخلة المنجلية: هو شكل لاعرضي من الداء المنجلي يكشف مصادفة أو من خلال وجود قصة عائلية. يكون فيه تركيز الهيموغلوبين المنجلي ضمن الكرية الحمراء منخفضاً (أقل من ٥٠٪)، ولا يترافق وأعراض التمنجل في الظروف الطبيعية ولكن قد يترافق ونوبات ألمية حادة بسبب التعرض الشديد لنقص الأكسجة. قد يترافق هذا الشكل وبيلة دموية. اختبار التمنجل إيجابي بنسبة ٩٥- ٩٨٪ من الحالات، ويؤكد رحلان الهيموغلوبين الكهربائي التشخيص ويبين وجود: HbA_2 بنسبة ٢-٣٪، وHbF بنسبة ٥٥-٦٠٪، وHbS بنسبة ٤٠-٤٥٪.

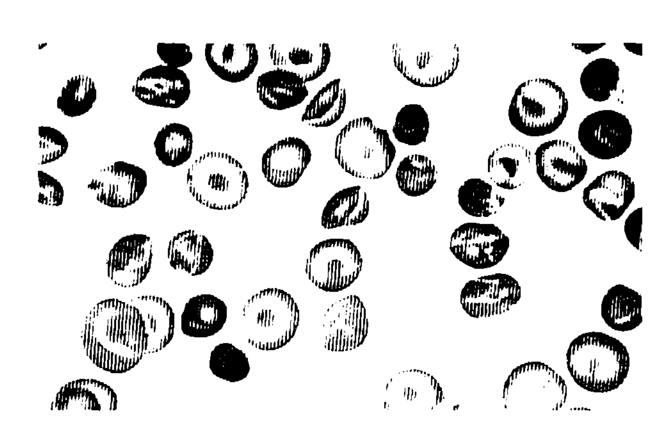
ترافق الهيموغلوبين المنجلي واضطرابات الهيموغلوبين الوراثية الأخرى:

أكثر هذه الأمراض شيوعاً التشارك بين الهيموغلوبين المنجلي وخلة التلاسيمية بيتا (التلاسيمية بيتا المنجلية HbS/β-thal.، وتشارك الهيموغلوبين المنجلي مع الهيموغلوبين E أو C. تتميز التلاسيمية بيتا المنجلية باختلاف الأعراض والعلامات السريرية تبعاً لكمية الهيموغلوبين A (٠-٣٠٪)، أما بغياب الهيموغلوبين الكهلي (HbS/β^0-thal.) فإن الأعراض والعلامات تشبه تماماً مثيلتها في فقر الدم المنجلي ولكن مع ضخامة طحالية ونقص في الـ MCV وMCH.

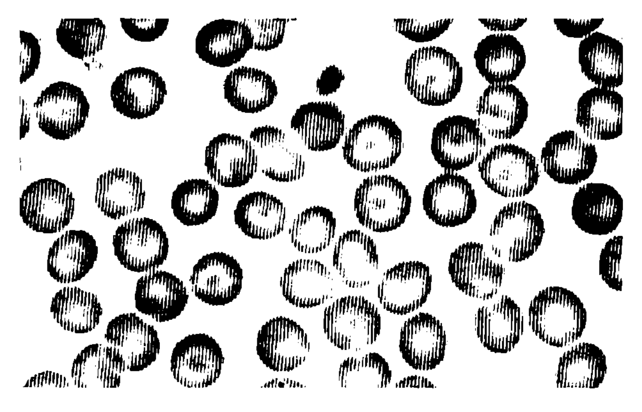
يتميز داء الهيموغلوبين S/C بوجود فقر دم معتدل والعديد من الخلايا الهدفية على اللطاخة الدموية. **اختبار** التمنجل إيجابي والرحلان يبين (HbS 50%، HbC 50%). **سريرياً** الأعراض أقل شدة من فقر الدم المنجلي ولكن نسبة حدوث الخثار والصمة الرئوية أعلى ولاسيما في أثناء الحمل.

يتميز **داء الهيموغلوبين S/E** بوجود فقر دم معتدل ونقص معتدل بالـ MCV وMCH، وهو شكل لاعرضي تقريباً من الناحية السريرية.

● **داء الهيموغلوبين C:** كثير المصادفة في غربي إفريقيا، يشاهد بنسبة ٢٪ من الأفارقة الأمريكان وهو نادر جداً في سورية. ينجم عن طفرة في السلسلة بيتا تؤدي إلى حلول حمض أميني يدعى ليزين lysine في الموقع السادس من هذه السلسلة مكان حمض أميني آخر يدعى حمض الغلوتاميك. يؤدي الهيموغلوبين C إلى تشكل بلورات معينيّة rhomboidal crystals تترافق وزيادة الحلولية osmolarity مما يؤدي إلى اضطراب الكريات الحمر وتشوهها وازدياد تخربها



الشكل (١١) لطاخة محيطية لداء الهيموغلوبين C تبين العديد من الخلايا الهدفية والخلايا المعينية والمكورة



الشكل (١٢) لطاخة محيطية لداء الهيموغلوبين E تبين العديد من الخلايا الهدفية مع غياب صريح لنقص الحجم والصباغ

بالطحال. يترافق المرض وفقر دم معتدل الشدة وضخامة الطحال ويؤدي التجفاف إلى زيادة الانحلال.

يبين فحص اللطاخة الدموية وجود العديد من الخلايا الهدفية وبعض الخلايا المكورة والخلايا المعينية الشكل (الشكل ١١). تتميز خلة الهيموغلوبين C بأنها لاعرضية تماماً، وتأتي أهميتها من الناحية الوراثية فقط. يعتمد التشخيص على رحلان الهيموغلوبين الكهربائي.

● **داء الهيموغلوبين E:** أكثر أنواع الهيموغلوبين مصادفة في جنوب شرقي آسيا، ينجم عن طفرة نقطية في السلسلة بيتا تؤدي إلى حلول حمض أميني يدعى ليزين lysine في الموقع ٢٦ من هذه السلسلة مكان حمض أميني آخر يدعى الغلوتاميك، يشاهد هذا الهيموغلوبين بنسبة لا يستهان بها في سورية (٢ بالألف من سكان اللاذقية)، يتميز المرض بفقر دم خفيف ناقص الحجم والصباغ، أما خلة الهيموغلوبين E فهي لاعرضية تماماً (الشكل ١٢).

فقر الدم الانحلالي الوراثي الناجم عن خلل في إنزيمات الكريات الحمر

رندا عوامة

الوظيفة الرئيسية للكريات الحمر هي حمل الهيموغلوبين بتركيز مرتفع وبشكله الفعال في الدوران، لتتم عملية التبادل الغازي في الرئة والأوعية الشعرية في الأنسجة المختلفة، ففي الرئة يؤخذ الأكسجين ويطرح غاز ثاني أكسيد الكربون، ثم يتحرر الأكسجين في الأنسجة ضمن الظروف الفيزيولوجية لكل من الـ PH والضغط الغازي. وتحوي الكرية الحمراء جهازاً إنزيمياً محدوداً ولكنه ذو أهمية كبيرة في المحافظة على وظيفتها وعلى بقائها حية.

تحتاج الكرية الحمراء إلى الطاقة على شكل ATP لحمايتها من الأكسدة (لأنها تحوي O2 في داخلها)؛ وللمحافظة على ثبات غشائها وعلى شكلها المقعر الوجهين لكي تستطيع العبور عبر الأوعية الدموية الدقيقة؛ وكذلك للمحافظة على عمل مضخة الصوديوم - بوتاسيوم؛ ولإبقاء الهيموغلوبين بشكله المرجع (شكله الوظيفي).

إنزيمات الكرية الحمراء:

يتألف الجهاز الإنزيمي الضروري لتوليد الطاقة والقدرة المرجعة من:

١- السبيل الحال للسكر (سبيل امبدن- مايرهوف) glycolytic pathway (Embden-Meyerhof pathway): يتم في هذا السبيل استقلاب السكر وتحويله إلى بيروفات ولاكتات مع توليد طاقة على شكل ATP.

٢- سبيل فوسفات البنتوز (تحويلة أحادي فوسفات الهكزوز) pentose phosphate pathway (hexose monophosphate shunt): يوفر هذا الطريق قدرة مرجعة للكريات الحمر على شكل فوسفات ثنائي نكليوتيد الأدنين والنيكوتين أميد المختزل nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) (الشكل ١).

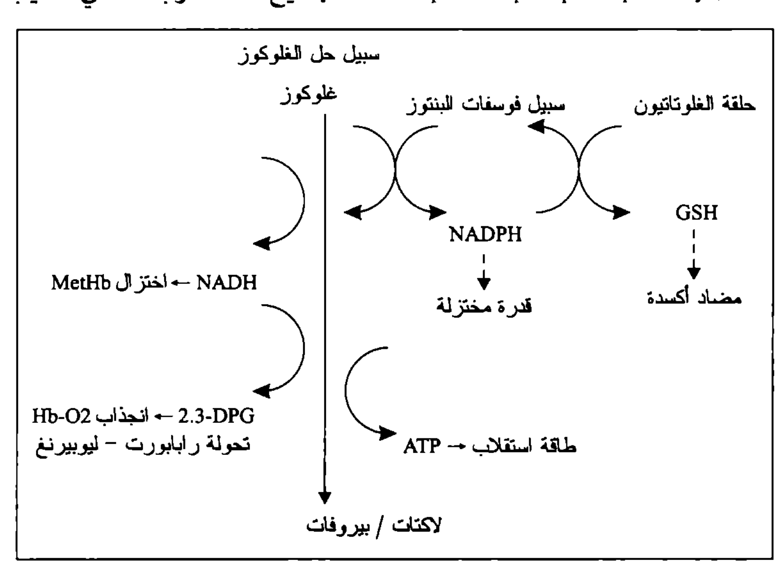
يتم استقلاب ٩٠٪ من السكر عبر السبيل الأول و١٠٪ منه عبر السبيل الثاني. تأتي أهمية السبيل الثاني من أنه يحافظ على الغلوتاتيون glutathione (GSH) بشكله المرجع، وهو ضروري لحماية الكريات الحمر من العوامل المؤكسدة والأخماج وللمحافظة على مجموعة السلفهدريل بحالتها المرجعة وكذلك على وظيفة المرور عبر غشاء الكرية الحمراء. تعمل حلقة الغلوتاتيون على تزويد الكرية الحمراء بكميات ثابتة من الغلوتاتيون.

يحدث انحلال دم داخل الأوعية حين تتعرض الكرية الحمراء للعوامل المؤكسدة بكميات أعلى من قدرتها المرجعة وتتأكسد جزيئات الخضاب وتتحول إلى متهيموغلوبين (MetHb) وبالتالي تتكوثر سلاسل الغلوبين على الوجه الداخلي لغشاء الكرية الحمراء وتظهر على شكل أجسام هاينز ثم يتم تحطيمها في الطحال.

تسبب إصابة السبيل الأول قصر عمر الكرية الحمراء وبالتالي فقر دم مزمن، أما إصابة السبيل الثاني فتسبب نوب انحلال تتحرض بالعوامل المؤكسدة.

أولاً- اضطرابات السبيل الحال للسكر:

جميع الاضطرابات التي تصيب هذا السبيل وراثية وهي



الشكل (١) السبل الرئيسية لتوليد الطاقة في الكرية الحمراء الناضجة

نادرة الحدوث يرافقها فقر دم انحلالي وراثي غير مكور الكريات (CNSHA). ومن أكثر هذه الاضطرابات شيوعاً عوز إنزيم البيروفات كيناز (PK) pyruvate kinase.

البيروفات كيناز (PK) هي الوسيط الذي يحفز المراحل النهائية لسبيل تحلل السكر وذلك بتحويل الفوسفونيل بيروفات (PEP) إلى بيروفات، ويتم في الوقت نفسه تحويل ثنائي فوسفات الأدينوزين adenosine diphosphate (ADP) إلى ATP. تحتوي الأنسجة المختلفة أربعة أنواع من الـ PK وهي تنشأ من جينين منفصلين، يتوضع الجين الأول على الصبغي ١٥ والجين الثاني على الصبغي ١ وهو مسؤول عن توليد البيروفات كيناز في الكبد وفي الكريات الحمر (الشكل ٢).

عوزالبيروفات كيناز:

يعد عوز PK من أكثر الاضطرابات الإنزيمية التي تصيب سبيل تحلل السكر شيوعاً، ويقدر أنه أكثر شيوعاً بما لا يقل عن ٣٠٠ مرة من أي اضطراب إنزيمي آخر، تقدر نسبة إصابة العرق الأبيض بهذا العوز بـ ٥٠ مليون نسمة. تكون الوراثة فيه جسدية متنحية. والسبب الرئيسي لانحلال الدم في هذه الحالة عدم قدرة الكرية الحمراء على توليد الـ ATP.

التظاهرات السريرية: فقر دم انحلالي مختلف الشدة باختلاف العائلات، لكن شدة الانحلال متساوية في أفراد العائلة الواحدة. قد يكون فقر الدم الانحلالي المزمن شديداً يحتاج إلى نقل الدم المتكرر أو يكون متوسط الشدة يتفاقم بالأخماج والحمل، وقد يكون انحلال دم معاوض مع فقر دم خفيف الشدة. يتحمل المرضى عادة أعراض فقر الدم ويعود ذلك جزئياً إلى أن الشبكيات هي طرق معاوضة لتأمين الـ ATP عن طريق الأكسجة التنفسية للمتقدرات المتبقية. قد يتأخر وضع التشخيص حتى مرحلة الشباب، ولاسيما عند النساء اللواتي يتفاقم فقر الدم فيهن حين حصول الحمل.

يظهر اليرقان غالباً لدى المواليد الجدد على شكل يرقان ولادي مع ارتفاع الشبكيات ارتفاعاً شديداً في الغالب.

من الشائع حدوث الحصيات المرارية وقد تسبب التهاب المرارة أو قولنجات مرارية، وقد تزداد شدة اليرقان بسبب تناول الأدوية التي تؤثر في إطراح الصفراء. قد تزداد كمية الحديد في الجسم كما في جميع حالات فقر الدم الانحلالي، ويكون الطحال مجسوساً في الحالات المترافقة وانحلال دم متكرر.

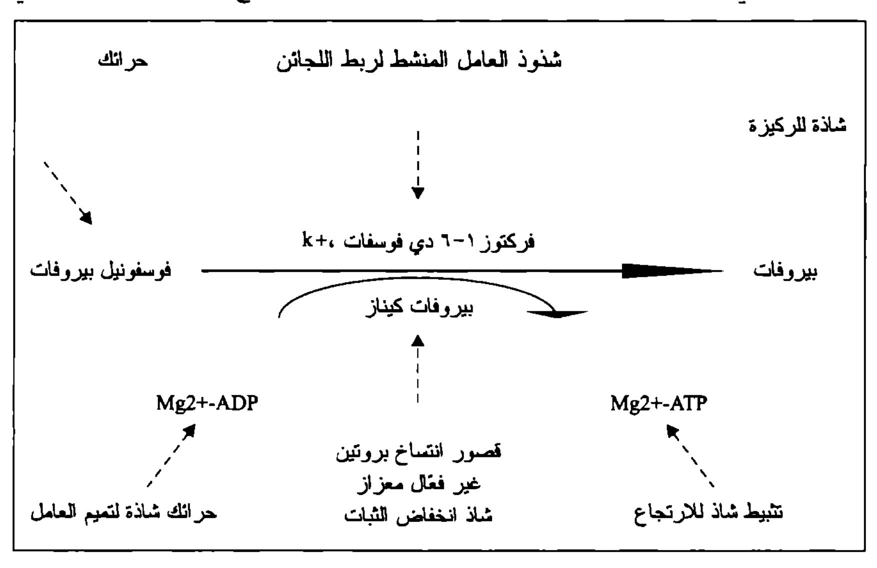
التشخيص المخبري: يرى فقر دم، وارتفاع الشبكيات ومتوسط تركيز الهيموغلوبين في الكرية الحمراء MCHC (بسبب تجفاف الكرية الحمراء الناجم عن نقص ATP).

تبدي لطاخة الدم المحيطي فقر دم سوي الكريات سوي الصباغ، وقد تظهر كريات حمر كبيرة الحجم، أو كريات مهمازية ومشوكة (بسبب التجفاف).

يمكن اعتماد اختبار الانحلال الذاتي (حضن الكريات الحمر مع السكر ومن دونه مدة ٤٨ ساعة بدرجة حرارة ٣٧) لإجراء اختبار تحري الحالات، لا يتم في حالة عوز البيروفات كيناز تصحيح الانحلال بإضافة السكر، لكنه اختبار غير نوعي. يعتمد التشخيص على معايرة الإنزيم (فعالية الإنزيم في هذه الحالات لا تتجاوز ٥-٢٠٪) قد يكون ارتفاع ٢-٣ ديفوسفوغليسيرات معياراً جيداً للتشخيص.

العلاج:

يختلف العلاج بحسب الأعراض. في زيادة تخرب الكريات



الشكل (٢) العوامل المؤثرة في البيروفات كيناز واللجائن (اللجين هو جزيء يلتحم بجزيء آخر) التي تؤثر في فعاليتها وأماكن الطفرات في حالة العوز.

الحمر يُعطى حمض الفوليك ٥ ملغ/يومياً، وينقل الدم حين الحاجة. يستأصل الطحال في حالات فقر الدم الانحلالي الشديد مما يؤدي إلى ارتفاع أرقام الخضاب لكنه لا يمنع تشكل الحصيات المرارية.

وفقر الدم في أثناء الحمل مع تفاقمه لا يؤثر في الحامل أو في الجنين. تعطى خالبات الحديد إذا تكرر نقل الدم عدة مرات.

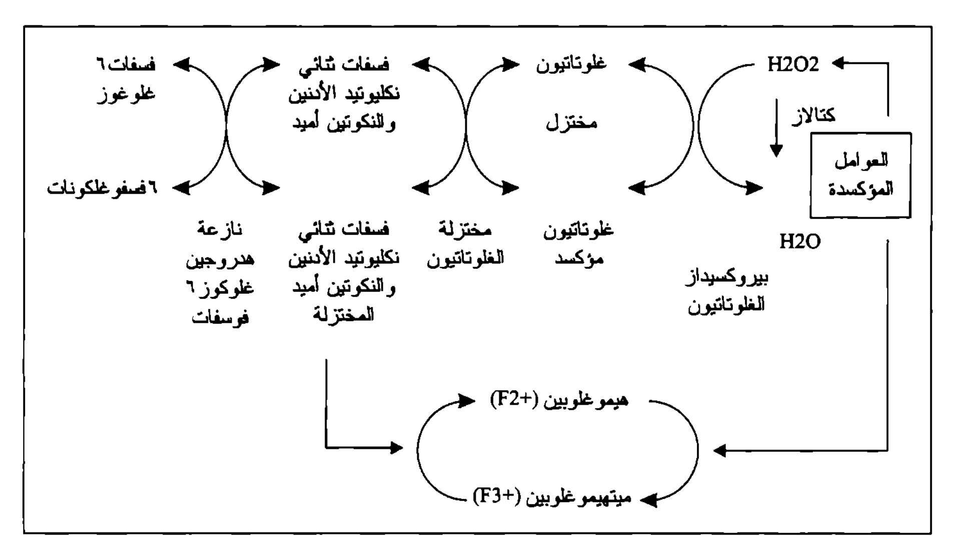
الاضطرابات الأخرى التي تصيب السبيل الحال للسكر تم توضيحها في (الجدول رقم١)

ثانياً- اضطرابات سبيل فوسفات البنتوز:

يشكل هذا السبيل المصدر الأساسي لتوليد الريبوزومات ومن ثم الـ RNA في معظم خلايا الجسم، أما في الكريات الحمر فإن وظيفته الوحيدة توليد الطاقة على شكل NADPH. الخطوة الأولى لهذا السبيل هي التحفيز بوساطة

الإنزيم	التظاهرات الدموية	التظاهرات الجهازية	نسبة الحدوث
هكزوكيناز hexokinase (HKI)	فقر دم انحلالي وراثي غير مكور الكريات (CNSHA) زيادة الولع بالـ O2	تظاهرات عصبية تالية لنقص التروية والأكسجة	نادرة جداً. يرتبط بالصبغي الجسدي أحياناً
غلوكوز فوسفات أيزوميراز (GPI) glucose phosphate isomerase	فقر دم انحلالي وراثي غير مكور الكريات (CNSHA)	تظاهرات عصبية تالية لنقص التروية والأكسجة	أكثرها شيوعاً بعد عوز البيروفات كيناز
فوسفوفروكتوكيناز (PFK) phosphofructokinase	كثرة الكريات الحمر انحلال دم خفيف الشدة	اعتلال عضلات	داء Tarui
ديفسفوفركتوزالدولاز (ALDOA) fructosediphosphate aldolase	فقر دم انحلالي وراثي غير مكور الكريات (CNSHA) انحلال دم متقطع	تشوهات خلقية اعتلال عضل	نادرة جداً (٣ عائلات)
تريوزفوسفات أيزوميراز (TPI) triosephosphate isomerase	فقر دم انحلالي وراثي غير مكور الكريات (CNSHA)، انتانات	إصابة عصبية عضلية إصابة قلبية	قصور عصبي عضلي موت مفاجئ استئصال الطحال لايفيد
فوسفوغليسيرات كيناز (PGK) phosphoglycerate kinase	فقر دم انحلالي وراثي غير مكور الكريات (CNSHA)	إصابة جملة عصبية مركزية، اعتلال عضل، انحلال ربيدات (ليف العضلة المخططة)	نادرة (٢٨ عائلة) إصابة عدة أجهزة
ديفسفوغليسراتميوتاز (DPG mutase) diphosphoglycerate mutase	كثرة الكريات الحمر	---	نادرة جداً انخفاض٢-٣ دي فوسفو غليسيرات (2,3-DPG)
بيروفات كيناز pyruvate (PK) kinase	فقر دم انحلالي وراثي غير مكور الكريات (CNSHA)	---	سيطرة أعراض فقر دم انحلالي وراثي غير مكور الكريات (CNSHA)

الجدول (١) الاضطرابات الأخرى التي تصيب السبيل الحال للسكر.



الشكل (٣) عمل نازعة هدروجين الغلوكوز ٦ فوسفات (G6PD).

إنزيم نازعة هدروجين الغلوكوز ٦ فوسفات glucose-6-phosphat dehydrogenase (G6PD) مستخدمة فوسفات ٦ غلوكوز (G6P) بصفة ركيزة وهي تعد ركيزة أيضاً في السبيل الأول. أهم الاضطرابات الوراثية التي تصيب هذا السبيل ناجمة عن اضطرابات الهيموغلوبين وعوز إنزيم G6PD، قد تحدث الاضطرابات المكتسبة خاصة بعد تناول الأدوية وأهمها مانعات الحمل الفموية المركبة من الإستروجين والبروجيسترون.

الـ **G6PD** هو الإنزيم الذي يدير الفعاليات الاستقلابية لجميع الخلايا الهوائية وله شأن مهم جداً في الكريات الحمر خاصة؛ لأنها المصدر الوحيد لإنتاج الـ NADPH الضرورية لحماية الكريات الحمر من العوامل المؤكسدة على نحو مباشر أو بشكل غير مباشر عبر إنتاج الغلوتاتيون (الشكل ٣).

عوز نازعة هدروجين الغلوكوز ٦ فوسفات:

يعد عوز G6PD من أكثر الاضطرابات الإنزيمية الوراثية التي تسبب نوباً من فاقات الدم الانحلالية الناجمة عن زيادة قابلية الكريات الحمر للتخرب بعد التعرض للعوامل المؤكسدة. ينخفض مستوى G6PD في معظم خلايا الجسم في هذه الحالة لكن من دون أن يسبب أعراضاً سريرية. يقدر عدد المصابين بنحو ٤٠٠ مليون شخص. وتم تحديد نحو ١٤٠ نمطاً من الـ G6PD، تصنف هذه الأنماط ضمن أربع مجموعات موضحة في (الجدول رقم ٢).

الوبائيات: تكثر الإصابة في إفريقيا والشرق الأوسط وحوض البحر الأبيض المتوسط وجنوب شرقي آسيا والسكان الأصليين لشبه القارة الهندية، تصل نسبة الإصابة في هذه المناطق إلى ٢٠٪. النمط -A شائع في إفريقيا وأوربا، أما

النمط	فعالية الإنزيم (٪)	مثال	المظاهر السريرية
I	شديدة (عادة < ٢٠)	سانتياغو (كوبا)	فقر دم انحلالي وراثي غير مكور الكريات (CNSHA)- سورات حادة
II	< ١٠	حوض البحر المتوسط كانتون	فوال- انحلال دم تالٍ لتناول الأدوية - يرقان ولادي
III	متوسطة (< ١٠، < ٦٠)	A-	انحلال دم تالٍ لتناول الأدوية -يرقان ولادي
IV	١٠٠	B-A (النمط البري)	- -

الجدول (٢)

النمط المتوسطي فشائع في جنوبي إيطاليا وسردينيا وحول البحر الأبيض المتوسط والشرق الأوسط، والنمط كانتون شائع في جنوب الصين. يترافق هذا التوزع والتوزع الجغرافي للبرداء (الملاريا) وقد أجريت مجموعة من الدراسات التي تؤكد أن الإصابة بعوز الـ G6PD تحمي من الملاريا المنجلية ولا سيما عند الأطفال.

التظاهرات السريرية: لا توجد أعراض سريرية خارج نوب الانحلال. يتظاهر عوز الـ G6PD بأربع متلازمات سريرية وهي: يرقان ولادي، وفوال، وفقر دم انحلالي غير مكور الكريات وراثي، وانحلال دم تالٍ لتناول الأدوية.

وإن التعرض للعوامل المؤكسدة (أخماج، وبعض الأطعمة أو الأدوية المؤكسدة) هو الذي يحرض أو يفاقم انحلال الدم في هذه المتلازمات لكن مع اختلاف التظاهرات السريرية. قد تتضاءل شدة الأعراض مع تقدم العمر.

١- اليرقان الولادي neonatal jaundice: يعد اليرقان الولادي من التظاهرات السريرية الشديدة لعوز الـ G6PD، وهو المسبب الرئيسي لتشكل الحصيات ولليرقان عند الولدان في المناطق التي تزداد فيها حالات عوز هذا الإنزيم. ومع أن الانحلال يبدأ مع وجود الجنين داخل الرحم بيد أنه لا يتظاهر سريرياً إلا في اليوم الثاني أو الثالث بعد الولادة. يحدث اليرقان لدى ٥٠٪ من الولدان المصابين، قد تدعو الحاجة إلى المعالجة الضوئية أو تبديل الدم لمنع المضاعفات العصبية. يكون فقر الدم في معظم الحالات خفيفاً أو متوسط الشدة، وقد تحدث نوب انحلال حادة حين التعرض للعوامل المؤكسدة أو حين تناول الأم الفول.

٢- الفوال favism: يسمى عوز هذا الإنزيم الفوال حين يحدث انحلال دم داخل الأوعية بعد التعرض لمادة الفول سواء كانت حبوب الفول خضرة أم مجففة أم مجمدة أم غبار طلع زهرة الفول. تتعلق شدة الانحلال بالكمية التي تم التعرض لها، مما يفسر اختلاف شدة الإصابة ليس بين الأطفال والبالغين وحسب ولكن في الشخص نفسه من وقت إلى آخر ومن نوبة إلى أخرى. قد تحطم بعض أنواع الفطور المواد داخل الحبوب لذلك تختلف الكمية المتناولة من هذه الحبوب التي قد تسبب نوب الانحلال من حصاد إلى آخر. قد تحدث نوب انحلال شديدة في الأطفال مهددة للحياة أحياناً ولكن من غير الشائع حدوث قصور كلوي بالرغم من وجود بعض التظاهرات السريرية مثل الحمى وآلام الخاصرتين، ولكن نسبة حدوث القصور الكلوي أعلى في البالغين. يحدث الفوال غالباً لدى مرضى المجموعة II ولكن قد يحدث لدى المجموعات الأخرى بما فيها -A الإفريقي. ومع أن حبوب الفول قد أعطت هذا المرض اسمه لكنه قد يحدث بعد التعرض لمواد أخرى مثل الحناء أو بعض المواد التي تستعمل في صنع الحلويات.

تبدأ نوبة الفوال بوهن عام وقشعريرة وألم بطني أو في الخاصرتين، وبعد مدة تراوح بين عدة ساعات إلى ٢-٣ أيام يظهر لون يرقاني مع بول غامق ناجم عن بيلة الهيموغلوبين.

فقر الدم (سوي الكريات سوي الصباغ) متوسط إلى شديد ويلاحظ انخفاض الهابتوغلوبين أو انعدامه في المصل. تبدي لطاخة الدم المحيطي:

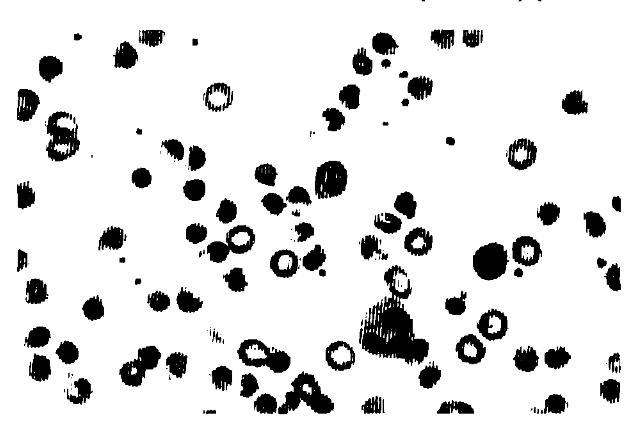
أ- اختلافات حجمية واضحة بسبب ارتفاع الشبكيات.

ب- كريات حمر ذات خضاب منخفض وغشاء باهت.

ج- كريات بيضوية.

د- خلايا معضوضة bite cell: (ضياع قسم من غشاء الكرية الحمراء).

هـ- خلايا نفطية blister cell: (كريات حمر مع فقاعة على غشائها) (الشكل ٤).



الشكل (٤) لطاخة محيطية تبدي اختلافات حجمية وخلايا معضوضة ونفطية وبيضوية لدى مريض مصاب بعوز نازعة هدروجين الغلوكوز ٦ فوسفات.

و- تظهر أجسام هاينز في الكرية الحمراء عند إجراء التلوين بزرقة الكريزيل، وهي ناجمة عن ترسب الخضاب المؤكسد على الوجه الداخلي لغشاء الكرية الحمراء، وهي تسبب تخرب غشاء الكرية الحمراء ثم تخربها في الطحال (الشكل ٥).

ترتفع الشبكيات ونازعة الهدروجين اللبنية (LDH) والبيليروبين اللامباشر. فحص الدم طبيعي في الفترات بين النوب ولا يوجد ما يدل على الانحلال، ما عدا الحالات الشديدة التي قد تسبب فقر دم انحلالي مزمن. يبدي فحص البول بيلة خضابية من دون وجود كريات حمر.



الشكل (٥) لطاخة محيطية ملونة بزرقة الكريزيل تظهر فيها أجسام هاينز.

٣- فقر دم انحلالي وراثي غير مكور الكريات (CNSHA) congenital non- spherocytic haemolytic anaemia يوجد لدى معظم المرضى المصابين بهذا النوع من فقر الدم عوز G6PD تحت سريري، ويكون الانحلال عادة خارج الأوعية؛ لكن قد يحدث انحلال داخل الأوعية حين التعرض للمواد المؤكسدة.

٤- انحلال دم تال لتناول الأدوية drug induce: haemolytic anemia جُرِّب استعمال البريماكين primaquine ومشتقه الباماكين pamaquine لعلاج الملاريا عوضاً عن الكينين quinine بعد الحرب العالمية الثانية فنجم عن ذلك حدوث نوب انحلال حادة داخل الأوعية لدى الذكور خاصة من العرق الأسود. درس هذه الحالات Carson وآخرون من جامعة شيكاغو وتبين فيما بعد أن سببها عوز الـ G6PD في هذه الحالات. تحدد نوبة الانحلال نفسها تلقائياً لأنه يتم تخرب الكريات الحمر الهرمة (التي تحوي كميات قليلة من الإنزيم) في الطحال وتستبدل بها كريات حمر شابة وشبكيات تحوي كمية من الإنزيم ذات فعالية كافية لمقاومة العوامل المؤكسدة فتنخفض شدة الانحلال مع ارتفاع الشبكيات. لا يسبب تناول حبوب الفول على الأغلب انحلال الدم في هذه الحالات. أما مجموعة الأدوية التي تسبب الانحلال فيضمها (الجدول رقم٣).

ومع ضرورة معرفة الدواء المسبب للانحلال فإنه لا بد من الموازنة بين انحلال الدم والمرض الأصلي الذي يجعل الشخص بحاجة إلى هذا الدواء كالملاريا التي قد تكون قاتلة من دون علاج؛ في حين يعد انحلال الدم في هذه الحالة مشكلة أقل أهمية.

التشخيص المخبري:

إن وجود علامات انحلال داخل الأوعية يزيد من الشك بوجود عوز G6PD. تراوح نسبة الإنزيم في المصابين بين ١٥-٣٠٪ في الذكور والإناث متخالفات الألائل. وهناك مجموعة من الفحوص المخبرية لإثبات التشخيص أكثرها شيوعاً اختبار تلوين الشبكيات بزرقة الكريزيل واختبار اختزال الميتهيموغلوبين واختبار البقعة بالأشعة فوق البنفسجية؛ لكن هذه الاختبارات غير نوعية وغالباً ما تجرى كاختبار مسح في المجموعات السكانية، ويؤكد التشخيص بعيار الإنزيم. وهناك عدة طرائق للعيار منها العيار بجهاز قياس الطيف الضوئي، **ولهذا العيار الكمي أهمية خاصة في الحالتين التاليتين:**

١- في فترة الانحلال تتخرب الكريات الحمر الهرمة التي تحوي كميات قليلة من الإنزيم على نحو انتقائي في الطحال، وتكون الكريات الحمر الموجودة في الدوران شابة، وهي تحوي كمية من الإنزيم أعلى مما تحويه الكريات الهرمة، ويزداد هذا الوضع حين ترتفع الشبكيات في الدوران في الأيام التالية، ولذلك تبدي اختبارات المسح خلال هذه الفترة قيماً طبيعية كاذبة وكذلك العيار الكمي للإنزيم، لذلك يجب إجراء هذه الاختبارات بعد عدة أسابيع؛ أو فصل الكريات الحمر الهرمة من الدوران بآلية النبذ ثم معايرة الإنزيم فيها.

٢- من الصعب إثبات التشخيص لدى الإناث متخالفات الألائل alleles وقد يُضطر إلى إجراء الاختبارات لكل أفراد العائلة، والاختبار الأمثل عند الإناث متغايرات الألائل هو تحليل الـ DNA في المناطق التي تكون فيها نسبة الإصابة مرتفعة.

المعالجة:

يجب تجنب العوامل المؤكسدة وعدم تناول الفول وتجنب الأدوية المعروفة بإحداثها الانحلال؛ لمنع حدوث نوب الانحلال في الأشخاص الإيجابيين في اختبارات المسح. أما حين حدوث نوبة انحلال فتعالج الأعراض والعلامات الظاهرة عند المريض ولا توجد معالجة نوعية في معظم الحالات. قد يُحتاج إلى نقل الدم في بعض حالات الانحلال الحادة الشديدة؛ لكن في معظم الحالات يتراجع فقر الدم تلقائياً. يجب إعطاء السوائل بكميات كافية لمنع الأذية الكلوية، وقد يُضطر إلى إجراء تحال دموي في بعض حالات

- **مضادات الملاريا** antimalaria
  - بـريمـاكـين primaquine (يمـكـن أن يـعـطـى بـجـرعـات مخففة ١٥مغ/يوم أو ٤٥مغ أسبوعيا)
  - باماكين pamaquine
- **السلفون أميدو السلفون**
  sulphonamidesandsulphones
  - سلفانيلاميد sulfanilamide
  - سلفابيريدين sulfapyridine
  - سلفاديميدين sulfadimidine
  - سلفاسيتاميد sulfacetamide(Albucid)
  - ساليسيلازوسلفابيريدين salicylazosulfapyridin (Salazopyrin)
  - دابسون dapsone
  - سلفوكسون sulfoxone
  - كلوكوسلفون الصوديوم glucosulfone sodium
  - سيبترين septrin
- **الأدوية المضادة للجراثيم**
  - نتروفيوران nitrofurans
  - نتروفرانتوئين nitrofurantoin
  - فورازوليدون furazolidone
  - نتروفورازون nitrofurazone
- **المسكنات**
  - استيل ساليسليك أسيد acetylsalicylic acid (aspirin) (يمكن أستعمال جرعة خفيفة)
  - أسيتوفينيدين acetophenedin (فيناسيتين phenacetin)
  - البديل الآمن بارا سيتامول
- **طاردات الديدان** antihelminthics
  - ب - نافتول
  - ستيبوفن B-naphthol
  - نيريدازول niridazole
- miscellaneous
  - مركبات فيتامين ك vitamin k
  - نافتالين naphthalene
  - بروبنسيد probencid
  - ديمير كابرول dimercaprol
  - زرقة الميتيلين methylene blue
  - زرقة التوليدين toluidine blue

الجدول (٣) الأدوية التي يجب تجنبها في حالة عوز نازعة هدروجين غلوكوز ٦ فوسفات

القصور الكلوي وهو غالباً يزول تماماً إن لم تكن هناك أذيات كلوية سابقة.

قد يحتاج اليرقان الولادي إلى تدبير إسعافي لمنع حدوث المضاعفات العصبية، وهو يماثل تدبير اليرقان الناجم عن الأسباب الأخرى.

يفيد في فقر الدم الانحلالي غير مكور الكريات الوراثي حينما لا يكون شديداً إعطاء حمض الفوليك بانتظام، وقد يُحتاج إلى إعطاء مركبات الحديد، وقد يفيد استئصال الطحال في الحالات الشديدة.

فقر الدم الانحلالي المكتسب

رجاء منا

لفقر الدم الانحلالي المكتسب عدة أسباب، هي:

١- فقر الدم الانحلالي المناعي: مناعي ذاتي أو دوائي المنشأ.

٢- فقر الدم بالاحتجاز: فرط الطحالية.

٣- فقر الدم الانحلالي الرضي: خلل في الأوعية الكبيرة/ الدسامات.

أولاً- فقر الدم الانحلالي المناعي:

١- فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي autoimmune hemolytic anemia:

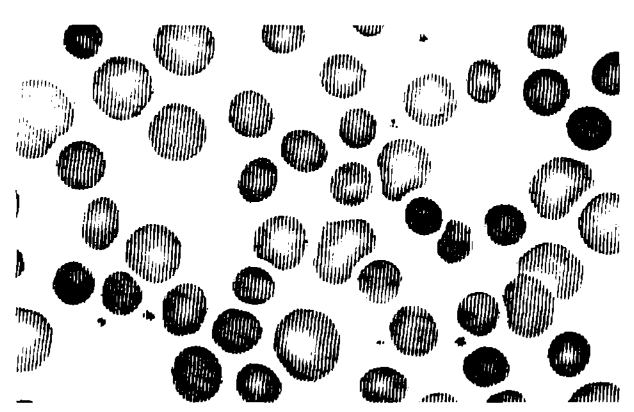
يتميز بقصر عمر الكرية الحمراء ووجود أضداد ذاتية تستهدف كريات الدم الحمر. وإن إيجابية اختبار أضداد الغلوبولين المباشر direct anti globulin (DAT) أساسي للتشخيص، ويعرف بـ(كومبس المباشر).

تكون الأضداد في ٨٠٪ من الانحلالات من الأضداد الدافئة عادة من نوع IgG، وهي تتفعل بدرجة ٣٧ْم، وما تبقى هي انحلالات بالأضداد الباردة إذ تتفعل الأضداد بدرجة ٤م.

ويوجد **نوعان** للأضداد الذاتية الباردة هي الراصات الباردة والأضداد الحالة الباردة، وتكون الراصات الباردة من نوع IgM.

يكشف اختبار IgG كلاً من DAT والمتممة C3 بالأضداد الدافئة. في حين تكشف المتممة C3 فقط الأضداد الباردة بسبب فصل الضد عند غسل الكريات. لا تنفي سلبية اختبار كومبس الانحلال؛ إذ يمكن أن تكون الأضداد قليلة. وبالعكس فإن ايجابية كومبس لا تعني دوماً انحلالاً سريرياً صريحاً.

إن أسباب ٥٠٪ من الانحلالات الأولية مجهولة، والباقي منها ثانوية لمرض مناعي ذاتي، أو خباثات، أو أخماج، أو تناول بعض الأدوية.



الشكل (١) وجود كريات مكورة في لطاخة محيطية في انحلال الدم بآلية مناعية

سريرياً: الانحلال إما حاد وإما مزمن، وتنحل الأضداد المرتبطة بالكريات الحمر في الجهاز الشبكي البطاني للطحال.

يتظاهر الانحلال بالأضداد الدافئة في كل الأعمار، ويحدث الوهن، والزلة التنفسية، واليرقان، وقد يتضخم الطحال، ويصاب المريض بالحمى. وتترافق بعض الانحلالات الذاتية ونقص الصفيحات بالآلية المناعية ذاتها.

التشخيص مخبرياً: وجود كريات مكورة في لطاخة الدم كما في (الشكل ١)، مع ايجابية تفاعل كومبس.

المعالجة: لا تنقل كريات الدم الحمر إلا في الحالات الشديدة؛ لأنه غير مجدٍ بسبب الأضداد الموجهة ضد الكريات الحمر وصعوبة إيجاد كريات حمر ملائمة، لذلك يفضل نقل دم منمط سلبي المستضدات إذا تمت معرفة نوع الأضداد الذاتية مع إعطاء الكورتيزون ومراقبة وثيقة.

يعطى بردنيزون أو متيل بردنيزولون بمقدار ١-٢ ملغ/كغ يومياً لإنقاص معدل الانحلال، ثم ينقص تدريجياً مع إبقاء جرعة صيانة لأشهر عدة، يفيد استئصال الطحال عند الحاجة الزائدة والطويلة الأمد إلى مقادير كبيرة من الكورتيزون. كما يفيد الغلوبولين الوريدي للسيطرة على الانحلال لأمد قصير.

تعطى مثبطات المناعة، دانازول danazol (anabolisant) في الحالات المعندة لتحسين الوضع.

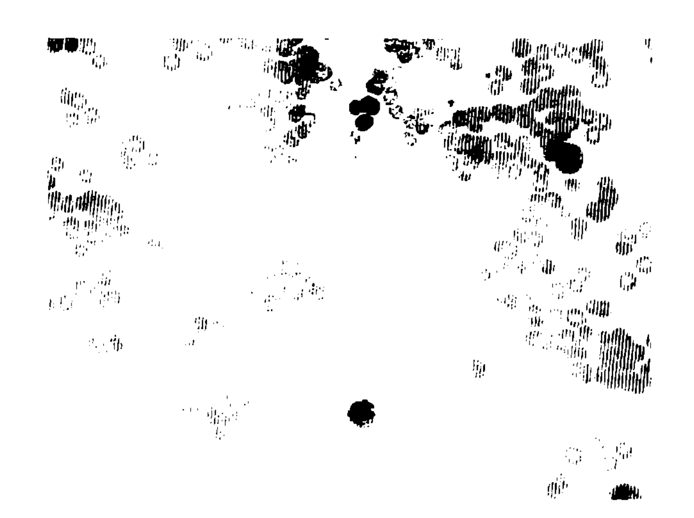
ومن الضروري إضافة حمض الفوليك ٥ملغ يومياً كما في أي انحلال لإعاضة استهلاكه السريع.

يفيد rituximab (anti-CD20) إسعافياً في الحالات المعندة من الأمراض المناعية، ومنها الانحلال المناعي.

الانحلال الذاتي بالنمط البارد مجهول السبب أو يكون بسبب الميكوبلازما أو داء وحيدات النوى أو اللمفوما أو داء الراصات الباردة. ويكون الانحلال هنا من نوع داخل الأوعية، والأضداد هي نوع IgM يقنصها الكبد.

سريرياً: نوب انحلال مع زرقة نهايات حين التعرض للبرد، وقد يتضخم الطحال، ويحدث اليرقان.

مخبرياً: تشاهد العلامات المخبرية الموجودة في الانحلال بالأضداد الدافئة نفسها، ولكن تراص الكريات الحمر يحدث بالبرد، وتظهر اللطاخة تراص الكريات الحمر كما في



الشكل (٢) تراص الكريات الحمر في أدواء الراصات

(الشكل٢). كومبس المباشر إيجابي، والأضداد من نوع IgM.

المعالجة: تجنب البرد وتدفئة المريض ومعالجة السبب. الكورتيزون واستئصال الطحال غير مجديين؛ لأن الانحلال يكون داخل الأوعية، وهنا يمكن التخلص من الأضداد بفصل البلازما.

وقد تفيد المعالجة بمثبطات المناعة مثل cyclophosphamide أو chlorambucil. مع نقل كريات حمر مغسولة وتدفئة الدم في أثناء النقل بوساطة جهاز خاص بنقل الدم.

البيلة البردية الاشتدادية سببها أضداد ثنائية الطور تتفعل بالبرد والدفء، تحصل في الزهري وبعد خمج فيروسي في الأطفال، تتراجع تلقائياً؛ ونادراً ما تسبب انحلالاً شديداً داخل الأوعية.

٢- فقر الدم الانحلالي المناعي الدوائي المنشأ:

يسبب البنسلين والسيفالوسبورين الانحلال بآلية الالتصاق hapten/drug. إذ تتشكل مستضدات على سطح الكرية تحرض أضداداً من نوع IgG؛ مما يؤدي إلى إيجابية تفاعل كومبس المباشر، ونادراً إلى حالة تفعيل أضداد anti-IgG وأضداد المتممة وإيجابية كومبس المباشر.

ويعدّ ألفا متيل دوبا مثالاً للأدوية المسببة لأضداد ذاتية ومع تفاعل كومبس مباشر إيجابي نمط IgG من دون تفعيل متممة، ويحدث انحلال سريري أو فقر دم يتراجع تلقائياً بإيقاف الدواء المسبب فقط.

الانحلال بآلية ثلاثية المركّب تشبه الأضداد الباردة IgMمع فعالية ضد المتممة كما يحدث مثلاً في الكينين، ومضادات الهيستامين؛ لكن الراصات الباردة تكون هنا سلبية؛ واختبار Donath-Landsteiner سلبياً.

العلاج: إيقاف الدواء المتهم، ونادراً ما يحتاج المريض إلى نقل دم أو العلاج بالكورتيزون.

ولكن إيجابية كومبس المباشر من دون انحلال عند مرضى يتناولون ألفا متيل دوبا لا تستدعي إيقاف المعالجة.

ثانياً- فقر الدم بالاحتجاز: فرط الطحالية:

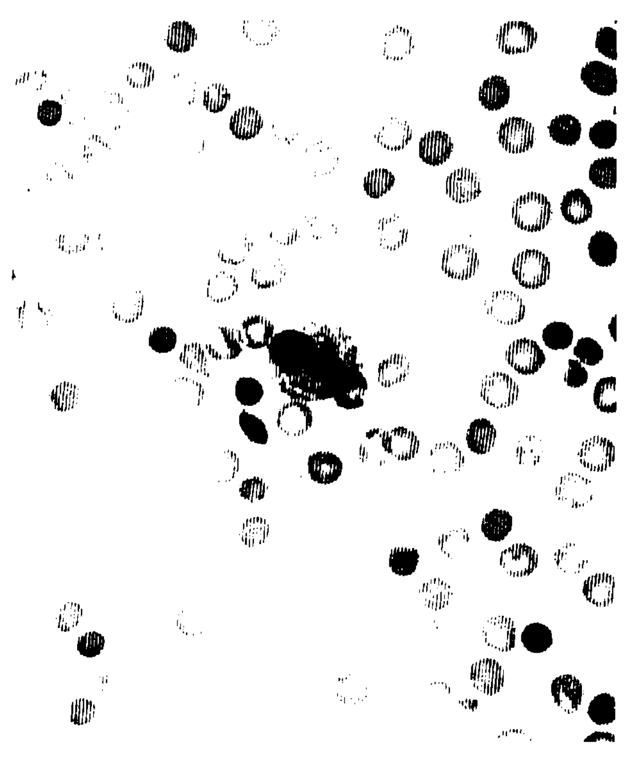
الطحال مقبرة للكريات الحمر الهرمة، وهو يخلص الدوران من الخلايا الغريبة وثلث كتلة الصفيحات، والجراثيم والخلايا السرطانية. وللطحال شأن في المناعة وإنتاج الأضداد بوجود اللمفاويات B وT في داخل اللب الأبيض.

وتعدّ كل زيادة في وظائف الطحال فرط نشاط.

تحدث فرط الطحالية بسبب ارتشاح الخلايا كأدواء النقي التكاثرية أو بسبب انسدادات وعائية دورانية كفرط الضغط الوريدي البابي أو نتيجة ضخامة مزمنة في الانحلالات الدموية كداء تكور الكريات الحمر الوراثي كما في (الشكل٣).

تتحطم الكريات الحمر، وتحتجز ضمن اللب الأحمر للطحال المتضخم؛ مما يؤدي إلى نقص الحجم الدموي الجائل، ويحدث فقر الدم ونقص الكريات البيض والصفيحات، والعلاج هو استئصال الطحال.

يستطب استئصال الطحال حين تزيد الحاجة إلى نقل الكريات الحمر، ويتفاقم فقر الدم، وحين تكرر الأخماج بسبب



الشكل (٣) داء تكور الكريات الوراثي

نقص البيض، والنزوف بنقص الصفيحات.

ومن الاستطبابات الأساسية لاستئصال الطحال ضخامة الطحال العرطلة والألم الناجم عن ضغط مجاورات الطحال في البطن واحتشاء الطحال.

ثالثاً- فقر الدم الانحلالي نتيجة رض فيزيائي. خلل الدسامات:

١- فقر الدم الانحلالي الرضي:

تتعرض الكريات الحمر حين المرور ضمن وعاء ضيق أو بطانة وعائية ذات سطح غير طبيعي للتجزؤ والانحلال وتشكل كريات متقسمة schizocytes, fragmented red cells.

مخبرياً: يرتفع مقدار LDH، وتتجمع الصفيحات وتلتصق بالأوعية الصغيرة المعتلة مسببة فرفرية نقص الصفيحات الخثرية. ففي التناذر الانحلالي اليوريميائي تلتصق الصفيحات مع الفيبرين والترومبين في الأوعية الشعرية الكلوية.

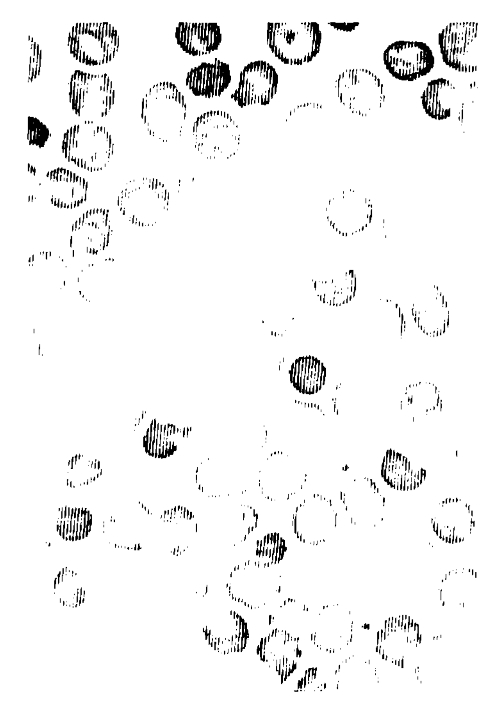
وفي التخثر المنتشر ضمن الأوعية أو متلازمة ما قبل الإرجاج تكون الكريات المجزأة أقل وكذلك الانحلال نتيجة تبدلات سادة للأوعية أو اعتلال بطاني أخف وطأة من متلازمة اعتلال الأوعية الدقيقة microangiopathy.

٢- الإرجاج وما قبل الإرجاج eclampsia & preeclampsia:

في أثناء تشكل المشيمة والخلايا المنمية على مدى ١٦-٢٢ أسبوعاً في بدء الحمل تستبدل ببطانة الرحم خلايا المشيمة البشروية لتشكل الأوعية الشرينية، وتندخل بالعضلة الرحمية، ويزداد قطر الأوعية في حين تنقص مقاومتها للضغط والتيار الدموي المحدث لتكوين الجنين، وعندما ينقص الجريان ضمن المشيمة تتفعل آليات مرضية أحياناً، وتتحرر عوامل مثل: Fms-like 1(sFL_t) وعائلة التيروزين كيناز وعامل مضاد لتصنيع الأوعية anti-angiogenic بهدف منع التداخل مع العوامل البطانية؛ مما ينجم عنه سوء عمل البطانة. ينجم عن ذلك زيادة مقوية الأوعية وتحريض التصاق الصفيحات واضطراب نسبة الترومبوكسان للبروستاسيكلين. يفعل الترومبين التخثر وترسب الفيبرين بالشعريات مع قصور عديد من الأعضاء والأجهزة، وانحلال دم بآلية رضية وارتفاع إنزيمات الكبد بسبب نخرة كبدية، ونقص الصفيحات.

الأعراض: هي الوهط، والألم أعلى البطن، والغثيان والقياء في ٤٥-٨٥٪، والصداع ٣١-٥٠٪ واضطرابات الرؤية بنسبة قليلة، فرط الضغط الشرياني ٨٥٪، ولا ترتفع الحرارة.

مخبرياً: تظهر اللطاخة كريات مجزأة fragmented كما



الشكل (٤) كريات مجزأة في الانحلال باعتلال الأوعية الدقيقة أو وجود دسام صنعي

في (الشكل ٤)، وارتفاع الشبكيات وLDH، ونقص الصفيحات، وارتفاع إنزيمات الكبد قد يصل حتى ١٠٠ مثل، ويعود إلى الحد الطبيعي خلال ٣-٥ أيام، وتبقى مقادير PT,PTT ضمن الحد الطبيعي.

المعالجة: سلفات المغنزيوم لضبط الضغط ومنع الاختلاجات، ونقل مشتقات الدم، وإعطاء ديكساميتازون ١٠ملغ مرتين يومياً، وأحياناً تبديل البلازما إذا لم يتم التحسن بعد ٧٢-٩٦ ساعة.

٣- انحلال الدم بآلية اعتلال الأوعية الدقيقة:

أ- يحدث في **الأطفال** انحلال الدم ونقص الصفيحات وقصور كلوي بعد **إسهالات ناجمة عن ذيفانات** ترتبط بجدار الأمعاء نتيجة عدوى عن طريق الماء أو الطعام وتستهدف بطانة أوعية الكبب الكلوية الشعرية.

العلاج: إعطاء سوائل وضبط الشوارد والضغط الشرياني.

ب- في **الكبار** (فرفرية نقص الصفيحات الخثارية TTP) يحدث انحلال دم بآلية ميكانيكية ونقص الصفيحات وحمى واضطرابات عصبية وإصابة كلوية.

وهي متلازمة نادرة، التشخيص المبكر والعلاج المبكر أساسيان فيها لإنقاذ المريض.

ويجب نفي الخباثات كسبب غير الأخماج.

المعالجة: يحال المريض على الفور إلى مركز متخصص بأمراض الدم لإجراء تبديل بلازما بمعدل جلسة يومياً

واجمالي ٤-٦ جلسات.

تعطى ستيروئيدات ١ملغ/كغ عدة أيام، أسبرين ٧٥ملغ حين تحسن الصفيحات > ٥٠ ألف.

والخط الثاني للمعالجة استخدام أدوية مثل فنكرستين vincristine، أو استئصال الطحال حين فشل الخط الأول للعلاج.

٤- فقر الدم الانحلالي الرضي نتيجة الدسامات القلبية الصنعية:

مضاعفة كانت تحدث بنسبة ٥-١٥٪ في بداية جراحة القلب المفتوح في الستينيات إلى أن أصبحت أقل من ١٪ حالياً باستخدام دسامات من نوع: Omnicarbon valve.

سبب الانحلال تجزؤ الكريات الحمر بمرورها بتيار عنيف خلال الدسام الصنعي أو أي آفة قلبية دسامية حتى دون جراحة مع انحلال داخل أوعية معاوض سريرياً مع فروق تتعلق بصفات الدسام الصنعي.

تتعلق نسبة الحدوث بحجم الدسام؛ ولاسيما إذا كان أصغر مما يجب أو قديم الصنع، أو بحسب المادة المستخدمة. فالكرية الحمراء تتعرض لضغط ودوران عنيف خلال جسم صنعي غريب مع فرق الضغوط ضمن الأجواف القلبية.

تتظاهر في المريض أعراض الانحلال وفقر الدم أو أعراض قصور قلب احتقاني ويرقان وبول غامق مع حدوث تبدل بإصغاء القلب دليلاً على سوء وظيفة الدسام الجراحي.

مخبرياً: نقص الهيموغلوبين ووجود خضاب حر في البول والدم وارتفاع الشبكيات وباقي معايير الانحلال مثل وجود كريات مجزأة في اللطاخة وانخفاض الهابتوغلوبين ونقص الحديد ووجوده في البول.

العلاج: تبدأ من معالجة معيضة للحديد والفولات إلى استبدال الدسام بحسب شدة فقر الدم واستجابته، وإضافة حاصرات بيتا واستعمال إريتروبويتين.

فقر الدم الانحلالي المكتسب السمي

آصف ديوب

يؤدي العديد من الأدوية والمواد الكيميائية كريات الدم الحمر الطبيعية ويؤدي إلى فقر دم انحلالي، وأكثر هذه الحالات شيوعاً:

أولاً- الأدوية المؤكسدة والمواد الكيميائية oxidant drugs and chemicals:

هناك عوامل كيميائية محددة تمسخ الخضاب تمسخاً تأكسدياً denaturation، يؤدي إلى تكون الميتهموغلوبين والسلفهموغلوبين وأجسام هاينز على نحو متسلسل في الدم.

تسلك المادة الكيميائية في بعض الحالات سلوك عامل مؤكسد، كما أنها تتفاعل مع الأكسجين مؤدية إلى تكون جذور حرة أو بيرو كسيدات، وإذا أنتجت هذه الجذور الحرة والبيروكسيدات بكميات كبيرة أدت إلى تفعيل النظام المعتمد على الغلوتاتيون لإزالة السمية، مما يؤدي إلى تغيير طبيعة الخضاب والإضرار بالتراكيب الخلوية مثل الغشاء الخلوي.

ويكون الأشخاص الذين لديهم عوز في إنزيم G6PD - أو عوز في عناصر أخرى من نظام إزالة السمية المعتمد على الغلوتاتيون - حساسين على نحو خاص لتأثيرات المركبات المؤكسدة الحالة للدم.

وقد تؤدي هذه العوامل إلى أضرار أخرى لا قيمة لها في الطرق الاستقلابية التي تحمي الكريات الحمر من أذيات التأكسد. وتملك بعض هذه العوامل قدرة كافية للتغلب على آليات حماية كريات الدم الحمر الطبيعية الأخرى، وبإمكانها أن تسبب - إذا أعطيت بكميات عالية - انحلال الدم عند أشخاص أصحاء، وحين وجود قصور كلوي مرافق تظهر منها في الدم سويات عالية.

تختلف شدة فقر الدم الانحلالي الذي تسببه الأدوية المؤكسدة. ويلاحظ فقر الدم عادة في أثناء أسبوع حتى أسبوعين بعد البدء بالعلاج الدوائي. ويظهر مخبريا انخفاض الخضاب مع ارتفاع الشبكيات وزيادة بيليروبين الدم ونقص هابتوغلوبين المصل. ويوجد الهيموغلوبين الحر في الدم في بعض الحالات وقد تظهر بيلة خضابية أو يلاحظ ازرقاق مع ظهور الميتهموغلوبين والسلفهموغلوبين في الدم.

تتوقف عمليات انحلال الدم خلال ١-٣ أسابيع بعد إيقاف هذه الأدوية المؤذية.

تضم الموجودات المورفولوجية المميزة لفقر الدم الانحلالي المسبب بالأدوية المؤكسدة والمواد الكيميائية ما يلي:

١- **أجسام هاينز** (تظهر بشكل بقع زرق لامعة منفصلة خلال نوبات الانحلال) (الشكل ١- أ).

٢- **الخلايا المعضوضة** bite cells: (تبدو واضحة في لطاخة دم متوالية) وهي كريات حمر تبدو وكأنها عضت من إحدى جهاتها بشكل نصف دائري (الشكل ١ - ب).

٣- **خلايا نفطية** blister cells: وهي كريات حمر لها شكل نصف شبحي تبدو وكأن الهيموغلوبين قد انتقل إلى إحدى جهتي الخلية تاركاً الجهة الأخرى فارغة (الشكل ١ - ج). وكأن الخلية تحوي تجويفاً كبيراً.

تحوي كريات الدم الحمر كمية كبيرة من الهيموغلوبين المعزولة عن الغشاء الخلوي مما يكون الغشاء الخلوي معها خالياً من أي هيموغلوبين. وتظهرالأجسام النصف شبحية فقط عندما تنشط عملية الانحلال الدموي، فهي على الأرجح تشير إلى درجة شديدة من وجود أذية تأكسدية على نحو خاص.

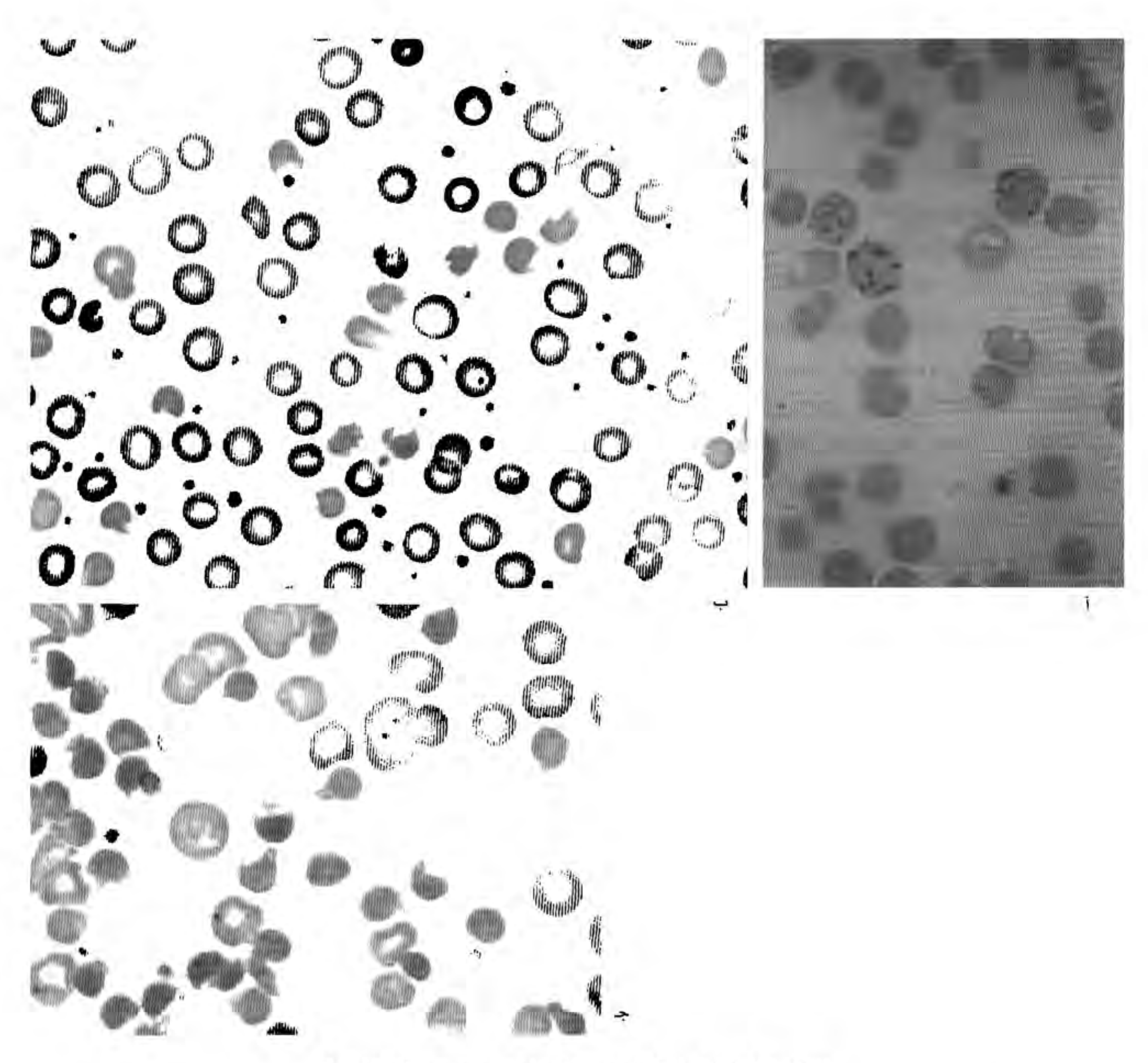
تظهر هذه التبدلات المورفولوجية نتيجة سيطرة التأكسد على الهيموغلوبين.

ومع أن علاج انحلال الدم غير المناعي المسبب بالأدوية هو علاج داعم إلى درجة كبيرة فإن الاريتروبويتين قد استخدم في الحالات التي استجابت لتكوين الكريات الحمر ولاسيما في فقر الدم الانحلالي المشاهد عند مرضى التهاب الكبد C المعالجين بالـ ريبا فيرين.

التعرض للأرسين arsine exposure:

الأرسين (ASH3) هو الشكل الأكثر سمية من الزرنيخ، وهو غاز عديم اللون غير مهيج سام بدرجة كبيرة، ينجم عن طريق تفاعل الماء على سطح الأرسنيد arsenide المعدني. يحدث التسمم بالأرسين غالباً مع استخدام الأحماض في التكرير أو الاستخلاص، أو حين التعامل مع المعادن الخام الأخرى التي تحوي الزرنيخ بصفة شائبة. وقد تعرض العمليات الصناعية - مثل طلي الزنك واللحام وطلي الرصاص وخرط المعادن- العمال لهذا الغاز الضار.

يستخدم الأرسين أيضاً في صناعة الترانزستور لتثبيت السيليكون، وعندما يرشح من الأسطوانات التي تنقل الغاز يمكن أن يؤدي إلى حدوث انسمام طارئ. تبدأ أعراض الانسمام بالظهور بعد ساعتين حتى ٢٤ ساعة من التعرض



الشكل (١) أ- اجسام هاينز، ب- خلايا معضوضة، ج- خلايا نفطية

وتشمل: الألم البطني والغثيان والقياء والبول الأحمر الأدكن واليرقان وفقر الدم وارتفاع شبكيات الدم وارتفاع عدد الكريات البيض مع ظهور العلامات الأخرى لفقر الدم الانحلالي الحاد - وجود الهيموغلوبين في الدم وحدوث بيلة الهيموغلوبين - وتكون نتائج اختبار antiglobulin سلبية. قد تصل نسبة الوفيات إلى ٢٠٪. لاتزال آلية أذية الكريات الحمر غير معروفة بالتأكيد.

العلاج الأمثل للانسمام الحاد هو تبديل الدم exchange transfusion وذلك للتخلص من الكريات الحمر الحاوية على الزرنيخ ولإعادة سويات الهيموغلوبين في الدم إلى الحدود الطبيعية.

سمية النحاس copper toxicity:

لوحظ حدوث نوبات انحلال دم بسبب النحاس عند أشخاص تعرضوا لكميات سمية من سلفات النحاس، وفضلاً عن ذلك قد يؤدي النحاس إلى نوبات انحلالية بعد التحال الدموي، وذلك بسبب أنابيب التوصيل الحاوية على شوائب من النحاس مما يؤدي إلى ازدياد سويات هذا المعدن في سائل التحال.

حين يدخل النحاس اللاعضوي إلى الدم بكميات كبيرة يتراكم القسم الأعظم منه في الكريات الحمر مما قد يؤدي إلى أذية غشائها الخلوي وتسريع عملية أكسدة الخضاب وتثبيط أنزيمات البنتوز- فوسفات والطرق الحالة للسكر.

تؤدي عملية تحرر النحاس اللاعضوي في الدوران إلى حدوث فقر دم انحلالي في داء ويلسون (تنكس كبدي عدسي)، يتميز هذا المرض الوراثي بميل كبير إلى تراكم النحاس مدى الحياة، سببه عوز في البروتين الناقل للنحاس (سيرولوبلاسمين)، ويكون عرضياً عادة في سن المراهقة أو في بداية العشرينات.

وحين يصل تركيز النحاس في الكبد والجهاز العصبي إلى سويات سمية يظهر فقر دم انحلالي مع بدء مرحلة مبكرة من داء ويلسون، وقد يكون الانحلال المظهر الأول لهذا الاضطراب وقد يترافق مع انكسار المعاوضة الكبدية. تكون نوبات انحلال الدم في داء ويلسون عابرة عادة ومحددة لنفسها وقد تكون شديدة ومعاودة، وعندما تحدث مع انكسار المعاوضة الكبدية يحدث الموت بسبب القصور الكبدي.

إن سبب حدوث انحلال الدم في داء ويلسون غير معروف بعد، وتقدر نسبة حدوثه بنحو ٢-٥٠٪

ويتطلب علاج هذه المضاعفة تبديل البلازما.

سمية الرصاص lead toxicity:

ترتبط عوامل الخطر للسمية بالرصاص بالمخاطر المهنية في البالغين وبالتعرض البيئي في الأطفال. **تتضمن المخاطر المهنية:** صناعة المدخرات (البطاريات)، والدهان والصباغات والمناجم وصهر المعادن وسبكها؛ والطريق الأولي لامتصاصه هو الاستنشاق.

يحدث التعرض البيئي في الأطفال عن طريق ابتلاع الرصاص من السيراميك والدهان والبنزين، والماء (من أنبوب مصنوع من الرصاص)، أو وجود والدين يعملان في بيئة ذات نسبة مرتفعة من الرصاص. وقد سُجل حديثاً التسمم بالرصاص الناجم عن الأعشاب في آسيا.

تحدث الحالات الحادة للتسمم بالرصاص حين يدخل الرصاص مصادفةً مع الأطعمة والأشربة. يؤدي مثل هذا التسمم الحاد إلى اعتلال دماغي (صداع، وتشوش، وذهول أو خدر، وغيبوبة) إضافة إلى مغص بطني وارتفاع ضغط الدم وفقر دم انحلالي.

يؤدي التعرض المزمن إلى ظهور أعراض عصبية ومعدية معوية وتناسلية ودموية. وتظهر اللطاخة المحيطية ترقطاً خشناً واسعاً في الكريات الحمر مع ارتفاع الشبكيات، ويكون شكل الكريات الحمر غير مميز.

يشخص انحلال الدم الناجم عن الرصاص من القصة السريرية للتعرض، والموجودات السريرية وظهور خط كبريتيد الرصاص على اللثة، والترقط القعِد الخشن للكريات الحمر. ويؤكد التشخيص بقياس مستويات الرصاص في الدم والبول.

لا يعرف بالتأكيد سبب انحلال الدم في التسمم الحاد بالرصاص، لكن من المثير للاهتمام أن الترقط القعِد المشاهد في هذه الحالة مشابه للترقط الذي يوجد في العوز الوراثي لإنزيم بريميدين نوكليوتيداز PSN.

الماء:

هناك تقارير عن حدوث انحلال دم تالٍ لحقن الماء المتعمد أو سوائل أخرى منخفضة الضغط. ولوحظ حدوث بيلة خضابية وقصور كلوي والموت حين استخدام الماء المقطر في الغسيل في أثناء إجراء استئصال الموثة عن طريق الإحليل. يبدو واضحاً أن الماء يدخل مجرى الدم عن طريق الأوعية الدموية واللمفاوية التي تكون مفتوحة في أثناء العملية. كما لوحظ حدوث انحلال دموي عند الناجين من الغرق في الماء العذب.

إن دخول أكثر من ٦ لترات من الماء إلى الدوران يؤدي إلى وجود الهموغلوبين الحر في الدم hemoglobinemia وبيلة خضابية نتيجة انحلال الدم التناضحي.

ثانياً- انحلال الدم بالسموم

عضات العناكب spider bites:

تسبب عضات بعض أنواع العناكب آفات نخرية شديدة necrotic arachnoidism، ترافقها أحياناً فقر دم انحلالي أو التخثر المنتشر ضمن الأوعية (DIC) أو قصور كلوي.

العناكب المسؤولة عن هذه الحالة في أمريكا الجنوبية وفي الجزء الغربي من الولايات المتحدة الأمريكية هي عنكبوت العصلاء المتوحدة Loxosceles reclusa، وسلالات أخرى من العصلاء. أما في الولايات الشمالية الغربية فالعناكب المسؤولة هي من نوع هوبو hobo، Tegenaria agrestis.

تتطور عضة العصلاء Loxosceles - التي تكون غير مؤلمة في البداية - إلى آفة نخرية وذمية مؤلمة وقد تتطور إلى عملية مواتية (غنغرينة) واسعة بطيئة الشفاء.

وتحدث لدى العديد من المرضى تظاهرات سريرية بما فيها فقر الدم الانحلالي ضمن الأوعية بمدة ساعات إلى خمسة أيام تالية.

تتميز الآفة بالبيلة الخضابية وفقر الدم الشديد، إضافة إلى ارتفاع الكريات البيض والكريات المكورة في الدم، ولوحظ نقص الصفيحات المرافق للـ DIC.

تغلف الكريات الحمر في بعض الحالات بالمتممة ويكون اختبار أضداد الغلوبولين إيجابياً.

غالباً ما تتراجع العملية الانحلالية تلقائياً خلال أسبوع واحد، ولكن تحدث أحياناً ارتكاسات شديدة مع قصور كلوي ووفاة.

وقد أصبحت إمراضية هذه المتلازمة مفهومة: يهاجم السم أولياً البطانة الوعائية ثم يُفَعِّل المحببات للالتصاق وتفريغ محتويات حبيباتها. ووجود المحببات ضروري لحدوث العملية النخرية. يسبب سم العنكبوت أيضاً انحلال دم داخل الأوعية متواسطاً بالمتممة، يرافقه شطر الغليكوفورين لغشاء الكرية الحمراء.

تحدث هذه الحوادث لأن سم العصلاء يحتوي على فعالية حالة للسفنغوميليناز التي تفعل الميتالوبروتيناز المرتبط بالغشاء.

العلاج داعم إلى حد كبير. وتم إنتاج **ذيفان مضاد** لسم العصلاء، ولكنه غير متوافر تجارياً.

عضات الأفعى snake bite:

تعد عضات الأفعى مشكلة صحية ذات أهمية في كل العالم ولاسيما في أجزاء من آسيا حيث يموت الآلاف من الناس سنوياً بسبب هذه العضات.

يتفاوت تركيب سم الأفعى على نحو مهم بين السلالات وفي السلالات نفسها باختلاف المواقع الجغرافية المختلفة التي تعيش فيها وفي الأفعى نفسها في فترات مختلفة من السنة.

تحتوي معظم السموم مزيجاً من مكونات فعالة. وتتضمن المشكلات الناجمة عن سموم الأفعى سمية عصبية وسمية عضلية وقصوراً كلوياً ووذمة والنزف العائد إلى تفعيل بروتينات التخثر وانحلال الدم داخل الأوعية الذي يرى تالياً لأكثر الأفاعي سمية بما فيها الكوبرا، وأفعى الملك البنية الأسترالية، وأفعى قشر المنشار التونسية (حية السجادة)، والأفعى المخشخشة في الولايات المتحدة، وأفعى الهوبو، والحِنفِش الروسيلي Daboia russelli التي تشاهد في الهند وبقية آسيا.

إن أكثر المعلومات حول الفيزيولوجية المرضية للسموم تأتي من الدراسات على أفعى الـ Russell في آسيا.

قد تكون التظاهرات السريرية لانحلال الدم داخل الأوعية من عضات الأفعى حادة أو خاطفة، يرافقها العديد من الموجودات المخبرية والسريرية أو قد تتأخر التأثيرات ساعات إلى أيام.

تحدث البيلة الخضابية ويظهر الهموغلوبين الحر في الدم hemoglobinemia وتتفاوت سميتها بحسب درجة التسمم وسلالات الأفاعي. يعتقد أن المكون الرئيسي المسؤول عن الانحلال هو الفوسفوليباز A2 الذي يمتلك سمية مباشرة للعديد من النسج تتضمن غشاء الكرية الحمراء. ولأفعى الهوبو (أفعى الحفر) خواص سمية إضافية كتفعيل المتممة وتشطير CD55 وCD59 في غشاء الكرية الحمراء مما يعرض الكريات الحمر للانحلال المحرض بالمتممة.

عضات النحل bee stings:

يعد نحل العسل الإفريقي Apis mellifera مشكلة في البرازيل منذ نحو ٤٠ سنة. وهي تظهر في أماكن بعيدة كما في الشمال الغربي للولايات المتحدة. هذه النحلات عدوانية وهجماتها واسعة. وتأثيرات لسعة النحل قد تكون مباشرة أو متأخرة، ترتبط الارتكاسات المباشرة بالتأق، أما الارتكاسات المتأخرة فتظهر بعد ١٢-٢٤ ساعة لاحقة بعلامات الانحلال الدموي، وDIC، ونقص الصفيحات والانحلال العضلي واضطراب وظيفة الكبد والفشل الكلوي.

ترتبط التأثيرات المتأخرة بدرجة التسمم، ويعتقد أن المشاكل تحدث في البالغين بعد ١٠٠-٥٠٠ لسعة، في حين أن ٣٠-٥٠ لسعة يمكن أن تسبب المشاكل في الأطفال.

يحتوي السم على الـ melitin والفوسفوليباز اللذين يخربان معاً غشاء الكرية الحمراء ويسببان انحلالاً دموياً. وتبدو الارتكاسات الانحلالية الدموية التالية للسع النحل نادرة. ويعد القصور الكلوي مشكلة أكثر أهمية من انحلال الدم.

فقر الدم المرافق للأمراض المزمنة

حسان مؤذن

يقصد بهذا الاصطلاح فقر الدم الحادث في معظم الأمراض المزمنة (ACD) anemia of chronic disease التي **تشمل** السرطانات والأخماج والالتهابات؛ إذ تكون الأعراض والعلامات المرافقة لفقر الدم فيها متشابهة.

المظاهر السريرية:

لما كان فقر الدم خفيفاً في هذه الحالات فإن معظم مظاهره السريرية تكون مختبئة تحت الأعراض السريرية للآفة الأصلية؛ ولاسيما في نزلاء المستشفيات.

أ- يتطور فقر الدم الذي يرافق السرطان مع تطور الآفة الخبيثة بقطع النظر عن ارتشاح نقي العظم أو عدم ارتشاحه، ونتيجة للتطور التدريجي لفقر الدم هذا فإنه لا يلاحظ بوضوح إلا بعد حدوث أعراض السرطان على نحو صريح متقدم؛ إذ إن التعب والشحوب يحدثان دائماً في الأمراض الخبيثة سواء حين وجود فقر الدم أم عدم وجوده، ويصعب لذلك معرفة ظهور هذه الأعراض والعلامات؛ أهي نتيجة الإصابة بالآفة الخبيثة أم نتيجة فقر الدم.

أما حين حدوث نزف هضمي تالٍ لآفة خبيثة أو حين ارتشاح نقي العظم بالخلايا الخبيثة؛ فيكون فقر الدم شديداً؛ وأعراضه أسرع حدوثاً وظهوراً.

ب- والمرضى المصابون بالأخماج المزمنة مثل التهاب شغاف القلب الخمجي أو السل أو التهاب العظم والنقي أو الأخماج المقيحة يتطور فقر الدم فيهم خلال شهر واحد، ولا يحدث فقر دم في المصابين بالأخماج الجرثومية المحدودة أو الأخماج الفيروسية العارضة.

جـ- أما الحالات الالتهابية مثل أمراض الكولاجين collagen والتهاب المفاصل الرثياني (الروماتويدي) أو داء كرون؛ فيصاحبها دائماً فقر دم بسيط.

الموجودات المخبرية:

يكون فقر الدم الحادث سوي الحجم سوي الصباغ، ولكنه قد يكون صغير الحجم (mcv< ٨٠) وناقص الصباغ في الالتهابات المزمنة الشديدة. أما خضاب الدم فيراوح بين ٨غ/ ١٠٠مل و١١غ/١٠٠مل، وقد يصل في حالات الالتهابات الطويلة الأمد والشديدة عند طريحي الفراش حتى ٦غ/ ١٠٠مل.

لا يزداد عدد الشبكيات، أما عدد الكريات البيض والصفيحات؛ فيكون طبيعياً أو مزداداً، وعيار حديد المصل يكون دائماً ناقصاً على نحو ملحوظ مع انخفاض السعة الرابطة للحديد transferrin انخفاضاً واضحاً؛ مما يؤدي إلى انخفاض بسيط في نسبة الإشباع، وقد تكون هذه النسبة طبيعية. أما مخازن الحديد سواء الموجودة في نقي العظم أم الموجودة في الكبد، وعيار فريتين ferritin المصل فتكون جميعها طبيعية أو مزدادة.

تبقى خلايا نقي العظم طبيعية تماماً، وتكون نسبة M/ E طبيعية أو منخفضة قليلاً مؤكدة فشل إعاضة نقي العظم لفقر الدم الحادث.

ويلاحظ نقص واضح في تركيز ألبومين albumin المصل وزيادة في تركيز البروتوبورفيرين protoporphyrin الحر الناجم عن انحلال الخلايا الحمر، أما عمر الخلايا الحمر المقاس بوساطة الكروم الموسوم للخضاب؛ فيكون دائماً ناقصاً مما يدل على انحلال الخلايا الحمر انحلالاً بسيطاً.

وبروتينات البلازما تشاهد فيها زيادة واضحة في البروتينات الالتهابية:

* C-reactive protein.
* amyloid A-protein.
* fibrinogen.
* ceruloplasmin.
* haptoglobin.
* المتمه C3.

الآلية الإمراضية:

تزداد البروتينات الالتهابية المذكورة آنفاً زيادة كبيرة، وتظل مرتفعة مادام سبب الالتهاب موجوداً؛ وذلك على حساب صناعة الألبومين والترانسفرين اللذين يقل تركيزهما في الدم، ويتم إنشاء هذه البروتينات الالتهابية في الخلايا الكبدية ويمكن تقدير شدة الالتهاب الحاصل من شدة ارتفاع تلك البروتينات، والعكس صحيح؛ أي يمكن تقدير شفاء الآفة الأصلية بانخفاض كمية تلك البروتينات الالتهابية.

ومن المعروف أيضاً أن للـ interleukin (وسيط التهابي ذو وزن جزيئي منخفض) الذي تصنعه الكريات البيض شأناً رئيساً في الآلية الإمراضية لفقر الدم المصاحب للأمراض المزمنة؛ لأن له شأناً رئيسياً في اضطراب استقلاب الحديد الحادث في تلك الأمراض .

تعدّ البلاعم الموجودة في الجهاز الشبكي البطاني المنظم

الرئيس لحركية الحديد واستقلابه؛ إذ إن الحديد المستخلص من الكريات الحمر المنتهي عمرها يحفظ، ويخزن، ولا يطلق مباشرة في البلازما؛ مما يؤدي إلى نقص حديد المصل، والآلية التي تؤدي إلى خزن الحديد في البلاعم وعدم إطلاقه في البلازما آلية غير مفهومة تماماً.

واللاكتوفرين lactoferrin هو بروتين مرتبط بالحديد موجود في الحليب وفي أغلب المفرزات الجسدية، وتركيزه في البلازما قليل. وهو يصنع ويخزن في حبيبات نوعية داخل الخلايا البيض المعتدلة (P.N.N)، ويطلق في أثناء البلعمة إذ يوجد بتراكيز كبيرة في موقع الالتهاب. ويبدو أن إفراز اللاكتوفرين من الكريات البيض ينجم عن التنبيه بالإنترلوكين interleukin الذي يصنع؛ ويفرز من خلايا وحيدات النوى والبلاعم. ومع التشابه الكبير بين اللاكتوفرين والترانسفرين؛ فهما مختلفان مناعياً وتركيباً، ويتميز اللاكتوفرين بأنه أكثر ارتباطاً بالحديد كما أنه لا يعبر إلى مولدات الخلايا الحمر، ولا يسبب نقص امتصاص الحديد في الجهاز الهضمي.

لذا فالنتيجة تكون على نحو عام نقص حديد الدم نتيجة انزياح الحديد باتجاه المخازن وانخفاض تزويد مكونات الخلايا الحمر الموجودة في نقي العظم بالحديد الكافي.

وقد لوحظ عدم وجود علاقة واضحة بين شدة فقر الدم وتركيز erythropoietin في الدم كما هو معروف في بعض حالات فقر الدم.

ويكون منحنى ألفة الأكسجين بالخضاب Hb oxygen affinity ناقصاً أو متجهاً نحو اليمين؛ مما يعكس عدم الاستجابة لفقر الدم الحادث أو لنقص الأكسجة الدموية.

ونتيجة هذه الآلية المرضية فإن عمر الخلية الحمراء لا يتجاوز سبعين يوماً في حالات فقر الدم التالي للأمراض المزمنة (مقارنة بـ ١٢٠ يوماً في الأشخاص الطبيعيين) كما أن هناك فشلاً واضحاً في زيادة قدرة إنتاج الخلايا الحمر في نقي العظم لمعاوضة نقص مدة حياة الخلايا الحمر الحاصل، ويعود هذا إلى:

١- عدم كفاية التزويد بالحديد في عملية صنع الخلايا الحمر.

٢- عدم كفاية الإرثروبويتين erythropoietin.

٣- عدم قدرة نقي العظم على الاستجابة للتنبيه بوساطة الأريتروبيتين.

وهناك آليات وأسباب أخرى لفقر الدم في الأمراض المزمنة. فقد يحدث فقر دم انحلالي مناعي المنشأ نتيجة إنتاج أضداد للخلايا الحمر في بعض الأمراض الجهازية (أمراض الأنسجة الضامة)؛ ولاسيما في المصابين بالذئبة الحمامية المجموعية (S.L.E) أو بعض الأخماج أو الأورام (ولاسيما الأورام التي تصيب الجهاز اللمفاوي: داء هودجكن وابيضاض الدم اللمفاوي المزمن).

كما أن هناك فقر دم انحلالياً وعائي المنشأ microangiopathy، فقد يحدث انحلال داخل الأوعية في بعض حالات الانتشارات الخبيثة للكارسينوما الغدية adenocarcinoma، ولوحظ أحياناً تشكل أضداد ذاتية autoantibodies ضد الخلايا الجذعية stem cells في نقي العظم مسببة فقر دم شديداً.

التدبير:

يجب تقصي فقر الدم الحادث في المصابين بالأمراض المزمنة جيداً لاستبعاد آفات العوز الغذائي (نقص فيتامين B12 ونقص الحديد ونقص حمض الفوليك ونقص فيتامين B6) التي يمكن تصحيحها. وكذلك استبعاد الآفات الكبدية والكلوية وقصور الغدة الدرقية. مع العلم أن المريض المصاب بالأمراض المزمنة يتحمل فقر الدم (حتى مستوى خضاب ٨غ/١٠٠مل) على نحو جيد من دون معاوضات وظيفية؛ ولاسيما أنّ حركة المرضى المصابين بهذه الأمراض تكون محدودة، كما أن هناك علاقة بين شدّة الالتهاب وشدة فقر الدم. لذا فإن نقل الكريات الدم الحمر المركزة يكون ضرورياً فقط حين يصبح فقر الدم عرضياً وعلى نحو واضح؛ لأن معالجة الالتهاب أو الخمج الأصلي معالجة فعالة تقود إلى شفاء الآفة وشفاء فقر الدم المصاحب، كما أنّ فقر الدم في حالات السرطان تختفي تماماً حين شفاء السرطان.

ومعالجة فقر الدم المصاحب للأمراض المزمنة بالحديد وحمض الفوليك وفيتامين B12 غير فعالة، ويجب تجنبها.

أمراض الكريات البيض

- فيزيولوجيا الكريات البيض
- آفات الكريات البيض الحميدة
  - ابيضاضات الدم الحادة
  - ابيضاضات الدم المزمنة
  - اضطرابات النقي التكاثرية
    - * تليف النقي مجهول السبب
    - * خلل تنسج النقي
    - * داء الكريات الحمر الحقيقية
    - * كثرة صفيحات الدم الأساسي
- الاضطرابات اللمفية التكاثرية
- اعتلالات الغلوبولينات المناعية وحيدة النسيلة أو حثل الخلايا البلازمية

فيزيولوجيا الكريات البيض

امين سليمان

الكريات البيض هي أحد أهم مكونات الخلايا الدموية، تتكون من سلسلة المحببات واللمفاويات والوحيدات. وظيفتها حماية الجسم وصيانته والدفاع عنه. إن المنشأ الوحيد للمحببات والوحيدات بعد الولادة هو النقي العظمي bone marrow، أما اللمفاويات فينشأ قليل منها من النقي في حين ينشأ القسم الأعظم من خارج النقي كالعقد اللمفاوية والطحال والسبيل المعدي المعوي. ينتج الجسم نحو ٢٠,٠٠٠-٣٠,٠٠٠ كرية بيضاء محببة يومياً، وتبقى الخلايا الفتية في نقي العظام مدة ٤-٥ أيام وهي فترة النضج تمر بعدها الخلايا الناضجة إلى الدم المحيطي. يحوي النقي من الكريات الناضجة عدداً أكبر بمرات عديدة مما يجري في الدم المحيطي. يبلغ عدد الكريات البيض: ٤,٠٠٠-١٠,٠٠٠/مم³ في الكهول، ٤,٠٠٠-١٢,٠٠٠/مم³ في الأطفال.

سلسلة المحببات والوحيدات granulocytic and monocytic serie:

هناك عدة عوامل تنظم تحول طلائع الخلايا الدموية إلى خلايا نوعية ذات وظيفة محددة، منها عوامل النمو growth factor والإنترلوكين interleukins والبيئة المحيطة. تتمايز طلائع الخلايا إلى خلايا السلسلة المحببة والوحيدة، كما أنها تنمو وتتكاثر بفضل تلك العوامل، ثم تتمايز معطية الشكل النهائي للمحببات والوحيدات. تحدث عملية التمايز والنضج في نقي العظم حيث تتشكل العدلات والحمضات والأسسات والوحيدات.

يبدأ تمايز السلسلة المحببة وتكاثرها بالأرومات النقوية myeloblast التي تشكل ١٪ من جملة خلايا النقي المنواة وتستمر ١٥ ساعة، ثم تليها مرحلة الخلايا السليفة promyelocyte التي تشكل ٣٪ وتستمر ٢٤ ساعة. يلي ذلك مرحلة النقيات myelocyte وتشكل ١٤٪، وتعيش ٣-٤ أيام، ثم تأتي مرحلة الخليفات metamyelocyte التي تنقسم عدة انقسامات وتتحول إلى الشكل النهائي من المحببات.

تشكل الخليفات ٤٥٪ من خلايا النقي المنواة، والشكل الشريطي المأطور ٣٥٪، في حين تشكل الأشكال الناضجة من العدلات المفصصة ٢٠٪.

تحتاج العدلات إلى ٧-١٠ أيام كي تنضج وتتميز في النقي، في حين تحتاج الحمضات إلى يومين ونصف اليوم، وتحتاج الأسسات إلى ١٢ ساعة.

تتحرر المحببات في النقي بآليات معقدة، وتنطلق إلى أشباه الجيوب الدموية في النقي، حيث تشكل جدرانها الحاجز التشريحي على نحو طبيعي، وهنا تكتسب بعض الخصائص كصغر الحجم وصغر النسبة النووية الهيولية. ثم تدفع المطاوعة والحركية بها إلى الهجرة نحو الدم المحيطي.

وفي الدم المحيطي مجموعتان من الخلايا، مجموعة الخلايا اللاطئة marginating التي تلتصق بجدران الأوعية، ومجموعة الخلايا الجائلة circulating في الدم، إضافة إلى وجود بعض الخلايا المحببة في الطحال.

توجد الخلايا المحببة في الدم المحيطي على نحو عابر ريثما تصل إلى موقع الهدف في الأنسجة حيث تقوم بوظيفة البلعمة phagocytosis، وتسمى هذه الحركة من الدم المحيطي إلى الأنسجة عملية الانسلال diapedesis.

خصائص السلسلة المحببة ومميزاتها:

١- **الأرومات النقوية myeloblast**: هي الخلية الأولى من الطلائع النقوية المكن تمييزها شكلياً، قطرها ١٠-١٨ مكروناً (μ) ، تحتوي نواتها على كروماتين شبكي ناعم وعدة نويات (١-٥) قليلة الإصطباغ، هيولاها قليلة أسسة اللون ولا تحتوي حبيبات.

٢- **السليفات النقوية promyelocyte**: هي الخلية الثانية في النضج بعد الأرومة النقوية وهي أكبر منها، هيولاها أغزر وتحتوي على حبيبات تأخذ اللون الحمضي الأحمر الزهري، قطرها ١٤-٢٠ μ، مع نسبة نووية هيولية أصغر، تحتوي النواة نوية أو أكثر مع كروماتين ناعم ولكنه مكثف.

٣- **النقيات myelocyte**: تشكل المرحلة الثالثة من النضج، ويصبح مظهرها قابلاً للتمييز من الناحية الشكلية على مستوى الهيولى والنواة، وبالتالي يصبح بالإمكان تحديد العدلة والأسسة والحمضة. قطرها ١٢-١٨ μ، تستمر النسبة النووية الهيولية بالتناقص، في حين تأخذ النواة شكلاً بيضوياً وتختفي النويات ويصبح الكروماتين متكتلاً.

٤- **الخليفات metamyelocyte**: تشكل مرحلة النضج الرابعة للسلسلة المحببة، يعد مظهر النواة مميزاً لها إذ تأخذ شكل الكلية أو حبة الفاصوليا، وتستمر بالتطاول مع استمرار النضج لتعطي الشكل المأطور أو الشريطي. يصبح الكروماتين أكثر تكتلاً، في حين تكون الحبيبات الهيولية أكثر أخذاً للون

تتمادى هذه الخلايا مع الخلايا الشبكية في الطحال والتوتة والنسيج اللمفاوي مشكلة الجهاز الشبكي البطاني reticuloendothelial system (RES) أو جهاز البلاعم - وحيدات النواة mononuclear phagocyte system. فكل هذه الخلايا بالعات ثابتة، في حين أن العدلات هي البالعات العظمى الجائلة في الدم المحيطي.

تتشكل هذه الخلايا كخلايا السلسلة المحببة من الطلائع الموجودة في العظم ثم تتحول إلى الشكل النهائي الناضج بفضل حاثات النمو.

الوظيفة الأساسية لهذه الخلايا هي البلعمة، ولها شأن مهم في دفاع الجسم ضد الخلايا الورمية من خلال المناعة الخلوية.

تنقسم هذه الخلايا (٢-٣) انقسامات في النقي حيث تعيش يومين حتى يومين ونصف اليوم ثم تندفع إلى الدوران المحيطي خلال ١٢-٢٤ ساعة. نسبة الخلايا الجائلة إلى اللاطئة ١/٣,٥، وهي تعيش أشهراً إلى سنوات.

تصنيف الكريات البيض ونسبها في الدم المحيطي: (الجدول ١).

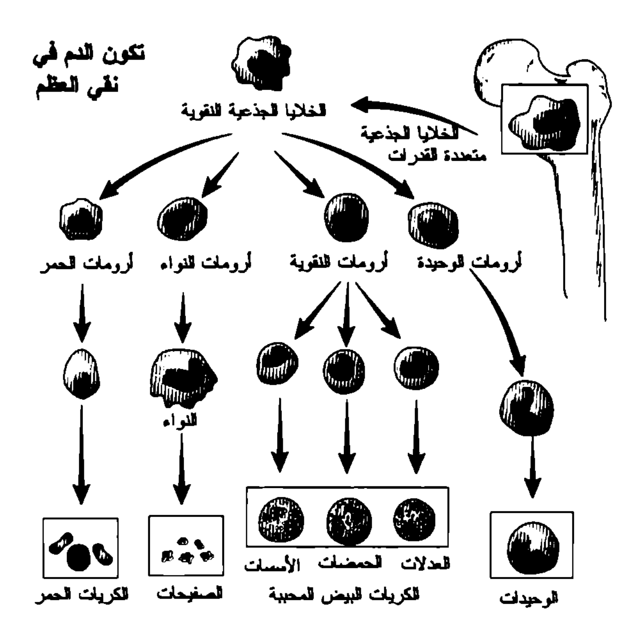
الكريات البيض	العدد المطلق	النسبة المئوية
العدلات NP neutrophils	٧٠٠٠-١٧٠٠	٪٧٠-٤٠
الحمضات EP eosinophils	٥٠٠-٥٠	٪٥-١
الأسسات BP basophils	٥٠-١٠	٪٠,٥-٠
اللمفاويات lymphocytes	٤٠٠٠-١٥٠٠	٪٤٠-٢٠
الوحيدات monocytes	١٠٠٠-١٠٠	٪١٠-٣

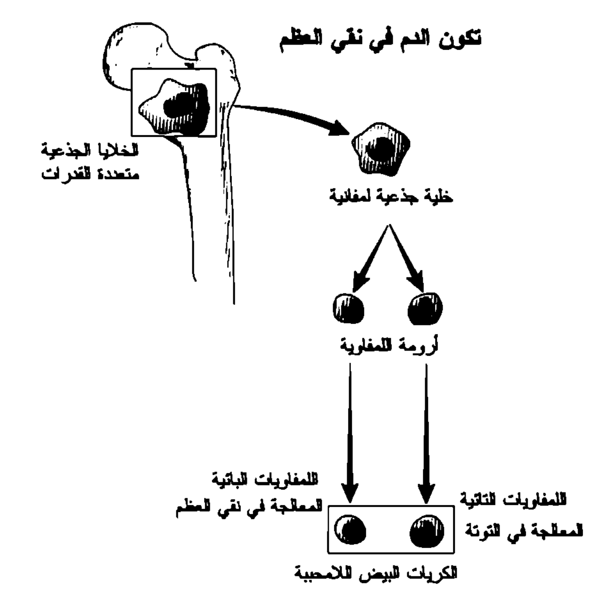
الجدول (١)

١- عديدات النوى (المحببات):

تقسم عديدات النوى في الدم المحيطي إلى قسمين: القسم الجائل: يمثله تعداد الكريات البيض في الدم المحيطي، والقسم الملتصق بجدار الأوعية الدموية وهو الجزء الاحتياطي من الكريات البيض (الشكل ٢).

العمر النصفي في الدوران: ٧-١٠ ساعات، أي أقل من يوم، وتمر بعد ذلك إلى النسج المختلفة في الجسم لتستقر وليزداد عمرها الوسطي حتى عدة أيام، أو تلقى مصيرها بعملية الدفاع عن الجسم بمهاجمة المستضد أو أن تبتلعها البلاعم في مكانها أو في العقد البلغمية، كما أن عملية البلعمة التي تقوم بها الخلايا وحيدة النواة في الطحال قد تكون الطريق



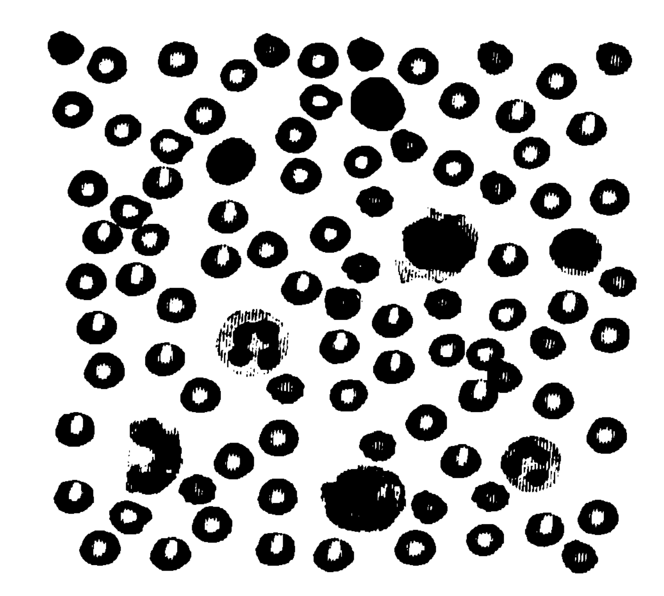


الشكل (١) مخطط يظهر تطور الخلايا الدموية ونضجها

وأكثر تميزاً (الشكل ١).

سلسلة البلاعم - وحيدات monocytic- macrophage series:

يشكل جهاز البلاعم - الوحيدات أو الكريات البيض غير المحببة وتتضمن البلاعم macrophages والوحيدات monocytes، ولها أسماء متعددة بحسب العضو أو الجهاز الذي توجد فيه. فتوجد الناسجات histiocytes في الأنسجة الضامة، وخلايا كوبفر Kupffer cell في أشباه الجيوب الكبدية، وكاسرات العظم osteoclasts في العظم، والخلايا الدبقية الصغيرة microglial cell في الجهاز العصبي...إلخ.



الشكل (٢) يظهر الكريات البيض المختلفة في اللطاخة المحيطية

البديل للتخلص من المحببات. ويمكن أن تطرح المحببات مع مفرزات الجسم المختلفة كالبول والبراز واللعاب.

يُقيّم تنسج السلسلة الحمراء بوساطة الشبكيات، في حين يقيّم تنسج السلسلة البيضاء ببزل النقي أو بخزعة العظم، حيث تشكل ٥٠-٧٠٪ من مجموع الخلايا. تنقص الفوسفاتاز القلوية داخل الكريات البيض في الابيضاض النقوي CML وPNH وMNI وMDS في حين ترتفع في حالات عديدة.

٢- العدلات:

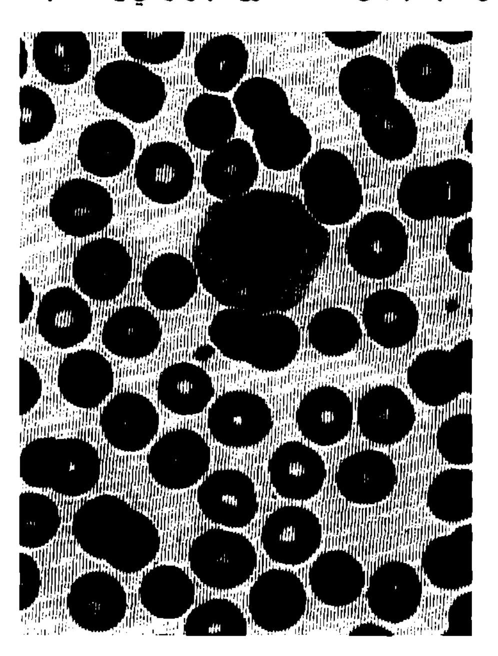
خلايا بلعمية مهاجرة، تشكل ٤٠-٧٠٪ من مجموع الكريات البيض تنجذب إلى مكان الغزو الجرثومي والأنسجة المتنخرة بفعل عوامل الجذب الكيميائي وتنحل الحبيبات لتطلق العوامل القاتلة للجراثيم، متضمنة إنزيم الليزوزيم lysozyme والهيدرولاز الحالة والبيروكسيداز myeloperoxidase، وهذه موجودة في الحبيبات البلازمية. تنتج العدلات في النقي وتنضج بمدة ٦-١٠ أيام ثم تعبر إلى الدوران المحيطي حيث تستمر حياتها ٦-١٢ ساعة، ثم تعبر إلى الأنسجة لتقوم بعملية البلعمة، وتعيش فيها ٢-٤ أيام، ثم تتحطم بعد ذلك (الشكل ٣).

٣- الحمضات:

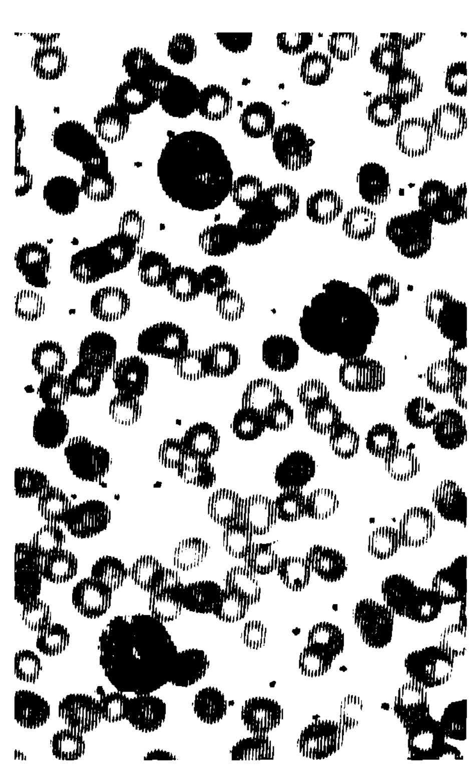
خلايا بلعمية مهاجرة أيضاً، ولكن تكثر في حالات الأرج حيث تنجذب إلى الأجسام الأجنبية، وتزداد أحياناً في الخباثات والطفيليات. حبيباتها ذات نمطين: الأول صغير الحبيبات وهي غنية بالفوسفاتاز الحامضة. والثاني كبير الحبيبات وهي أكثر عدداً وتحوي إنزيم البيروكسيداز، حجمها يشبه حجم العدلة، نواتها ذات فصين (الشكل ٤). تمنع الحمضات انتشار الالتهاب بتنظيم الإرقاء، كما أن لها فعلاً مضاداً للطفيليات بآلية تأكسدية.

٤- الأسسات basophils:

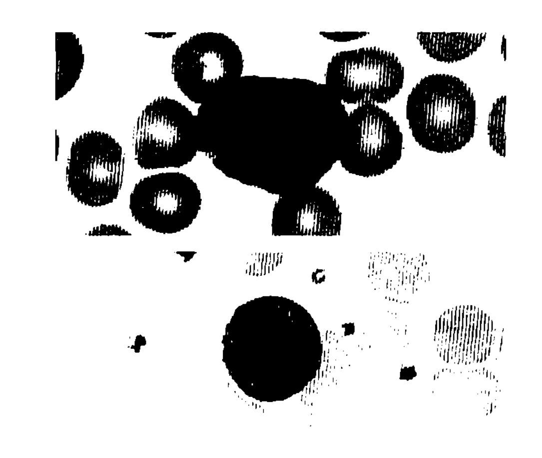
كرات بيض محببة ذات حبيبات أسسة، تشكل أقل من ١٪ في الدم المحيطي، تنجذب إلى مكان الأذية، يسمى شكلها الثابت في الأنسجة الخلايا البدينة. تحتوي حبيباتها على



الشكل (٣) يظهر الكرية البيضاء العدلة



الشكل (٤) يظهر الكرية البيضاء الحمضة



الشكل (٥) الأسسات

مواد مضادة للتخثر مثل الهيبارين ومواد كيميائية مثل الهيستامين ومواد الصدمة بطيئة التفاعل (SRS -A). مما يؤدي إلى زيادة النفوذية الوعائية، وتوسع الأوعية وتقلصها الذي قد يؤدي إلى الصدمة التأقية (الشكل ٥).

٥- الوحيدات:

خلية بلعمية كبيرة ولكن فاعليتها أقل من العدلات وأبطأ حينما تكون خارج الأوعية وتشارك في بلعمة المواد المتنخرة وتقويضها. مدة حياتها ٢٠-٤٠ ساعة في الدم المحيطي، في حين تعيش في الأنسجة عدة أشهر إلى عدة سنوات. أما عملها: فهو إزالة مستضدات خاصة أو تقديم المستضدات للخلايا اللمفاوية عن طريق:

أ- الالتصاق بالمستضد وطهيه.

ب- وجود مستقبلات على سطحها خاصة بالقطعة FC من IgG والمتممة، وبوساطتها تتمكن من الإحاطة بالمستضد.

ج- وجود واسمات أخرى على سطحها تتضمن HLA-DR والمستقبلات واللمفوكين مثل α-interferon والعامل المثبط للهجرة.

تحوي الجسيمات الحالة للوحيدات الهيدرولاز الحامضة والبيروكسيداز للتحطم داخل الخلوي.

كما أنها تنتج مكونات المتممة والبروستاغلاندين والأنترفرون والسيتوكينات مثل الأنترلوكين I والعامل المنخر للورم وعامل النمو النقوي والترانسفرين.

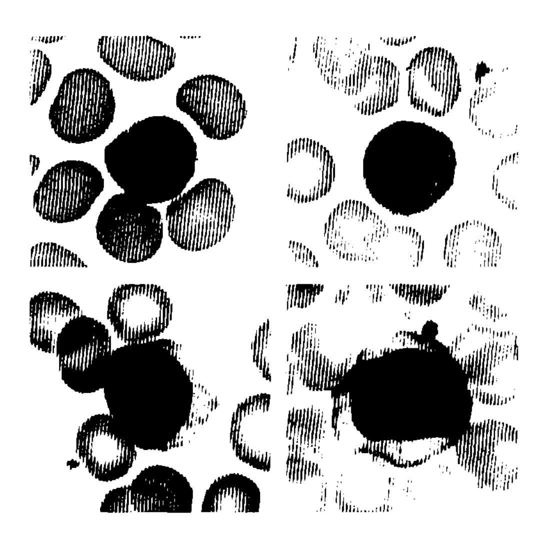
تشكل الوحيدات جزءاً من الجهاز الشبكي البطاني: الذي يضم خلايا كوبفر الكبدية والبالعات السنخية والبالعات الموجودة في السطوح المصلية والخلايا المسراقية الكلوية mesangial والخلايا الدبيقية الدماغية microglia وبالعات النقي والطحال والعقد وخلايا لانغرهانس في الجلد monocytes (الشكل ٦).



الشكل (٦) يظهر الكرية البيضاء الوحيدة

٦- اللمفاويات lymphocytes T,B: (الشكل ٧)

خلايا متحركة غير بلعمية يتفاعل بعضها مع بعض كما تتفاعل مع العدلات والوحيدات لتقوم بالمناعة الخلطية والخلوية، وهي تنتج في نقي العظم. تتطور الخلايا التائية T-cell في التوتة، في حين تتطور الخلايا البائية cell-B في الجراب الطيري bursa وذلك في المرحلة الجنينية. تعود الخلايا اللمفاوية إلى الدم المحيطي من خلال القناة اللمفاوية ويعتمد تكاثرها على الحث المستضدي. تشكل اللمفاويات ٢٠-٤٠٪ من عدد الكريات البيض الكلي وتساعد الخلايا اللمفاوية والبلازمية على الدفاع عن الجسم بإنتاج الأضداد على نحو خاص، وبالتالي فهي لا تعتمد على عملية



الشكل (٧) اللمفاويات

البلعمة ولذلك فهي في هجرة دائمة بين الدم والأنسجة. تعد اللمفاويات المكان الأفضل لدراسة المستضدات السطحية للكريات البيض، إذ يوجد على سطحها المستضدات HLA وهي ذات ٤ أنماط: D-C-B-A، تتوضع جيناتها على الصبغي السادس.

أ- الخلايا اللمفاوية التائية T: وهي تشكل ٦٥-٨٠٪ من لمفاويات الدم المحيطي، ومعظم الخلايا اللمفاوية الصغيرة تائية. وهي مسؤولة عن الجواب المناعي الخلوي، كما تتدخل في إنتاج الأضداد بمساعدة اللمفاويات البائية أو تفعيلها. وتعد اللمفاويات التائية مسؤولة عن الرفض المزمن في زراعة الأعضاء. وتحمل على سطحها الواسمات الخلوية التي من أهمها: CD8 - CD4 - CD3- CD2.

ولها **وظيفتان مهمتان**: الخلايا الذاكرة التي تتعرَّف المستضد ليكون التفاعل المناعي الثانوي فيما بعد سريعاً، والخلايا القاتلة المناعية المهمة في الفعالية المضادة للأخماج.

ب- الخلايا اللمفاوية البائية B- cells: تشكل ١٥-٢٠٪ من لمفاويات الدم المحيطي، ومعظم الخلايا اللمفاوية الكبيرة بائية. وهي مختلفة الأحجام، وتحتوي على سطحها غلوبولينات مناعية ولاسيما IgM-IgD. اللمفويات البائية هي المسؤولة عن المناعة الخلطية، ويستدعي تحريضها مشاركة البلاعم واللمفاويات التائية واللمفاويات البائية، مما يؤدي إلى انقسامها وتحولها إلى بلازميات لتنتج الأضداد. وتسهم بالدفاع عن الجسم ضد الجراثيم المتمحفظة كالعقديات كما أنها تتواسط في حالة الرفض الحاد في زرع الأعضاء.

تحمل الغالبية العظمى من اللمفاويات البائية المستضد HLA-DR الذي يعد في غاية الأهمية من أجل تنظيم الجواب المناعي، كما تحمل مستقبلات المتممة C3-b,d الموجودة على سطح اللمفاويات B الناضجة.

ج- الخلايا اللمفاوية لا B ولاT: معظمها قاتلة طبيعية natural killer (NK)، وأغلبها كبيرة ومحببة. تقتل الهدف وتقتل الخلايا الورمية والفيروسية وتتدخل في رفض الطعم، ويمكن أن تكون هذه الخلايا T-CD8 أو خلايا B أو T غير ناضجة أو طلائع الحمر أو نقوية. تنضج بفضل الأنترفرون غاما والأنترلوكين II.

آفات الكريات البيض الحميدة

أمين سليمان

اضطرابات الكريات البيض الحميدة:

لهذه الاضطرابات **نوعان:** اضطرابات **كمية** تبدو بزيادة عدد الكريات أو نقصه، واضطرابات **كيفية** تتعلق بوظيفة الكريات وشكلها. ويعتمد التشخيص على القصة السريرية، والفحص السريري والفحص المخبري.

أولاً- الاضطرابات الكمية:

١- كثرة الكريات البيض leukocytosis:

تشمل زيادة عدد الكريات البيض العام أو واحداً أو أكثر من عناصرها. وارتفاع العدلات هو الأكثر مشاهدة في اضطرابات الكريات البيض الحميدة. أسباب الارتفاع زيادة حركة الخلايا غير الناضجة أو مخزون الكريات البيض ومرورها من النقي إلى الدم المحيطي أو زيادة حركة القسم اللاطئ من الكريات البيض؛ لينضم إلى القسم الجائل، أو زيادة حركة الكريات البيض من الدوران باتجاه الأنسجة.

٢- كثرة العدلات neutrophilia:

هو **زيادة** العدد المطلق للعدلات أكثر من ٧٠٠٠/ملم³.

ويعود ذلك إلى أسباب عديدة، منها:

أ- أسباب **مرضية جينية** غالباً ما تكون خفيفة.

ب- أسباب **مكتسبة:** الحمل والطمث والتمارين المجهدة والأخماج الموضعة أو المعممة والأدواء الالتهابية والنخر الخلوي: (احتشاء القلب أو التهاب المعثكلة) والسرطان والتدخين (أكثر من ١٥-٢٠ لفافة) والنزف والانحلال الحاد والأدوية: (الكورتيزون والليثيوم) وأدواء النقي التكاثرية.

٣- قلة العدلات neutropenia:

انخفاض العدد المطلق للعدلات تحت ١٥٠٠/ملم³.

ومن أسبابه:

أ- **أسباب حميدة:** عرقية أو أسرية كما في العرق الأسود أو في نقص العدلات الدوري العائلي.

ب- **اضطراب الإنتاج:** لا تنسج النقي، وعسر تنسج النقي، وارتشاح النقي بخلايا خبيثة، والأدوية القاتلة للخلايا.

ج- **فقر الدم كبير الكريات:** عوز B12 - B6.

د- شذوذ آلي (ميكانيكي):

- عدم تحرك مدخرات النقي.
- زيادة عدد الكريات البيض الملتصق بجدر الأوعية.

هـ- فرط تحطم البيض:

- أسباب مناعية أسوية أو ذاتية كالذئبة الحمامية SLE.
- تمنيع أرجي: أدوية.
- أسباب آلية (ميكانيكية): استخدام الدورة الخارجية لنقل الدم/ فرط الطحالية بسبب الاحتجاز في الطحال.

و- آلية معقدة:

- الأخماج الفيروسية.
- داء فلتي.

٤- كثرة اليوزينيات (الحمضات) eosinophilia:

ارتفاع العدد المطلق للحمضات فوق ٥٠٠ كرية/ملم³. وتعود إلى **أسباب مختلفة، منها:**

- الأدواء الخبيثة: متلازمات تكاثر النقي، الابيضاض باليوزينيات، داء هودجكين.
- الانتقالات العظمية.
- الآفات الجلدية: ولا سيما داء الفقاع.
- الأخماج الطفيلية: الديدان وطفيليات المنطقة المدارية ومتلازمة لوفلر Loffler.
- الاضطرابات التحسسية الفعالة: كالربو وحمى العلف والحكة والحساسية الدوائية.
- بعد التشعيع أو العوامل السامة.
- آفات المناعة الذاتية: التهاب ما حول الشريان العقيدي والتهاب المفاصل الرثياني المزمن.
- شكل أسري نادر.

٥- قلة اليوزينيات الحمضات eosinopenia:

انخفاض العدد المطلق للحمضات لأقل من ١٠٠/ملم³، وهو نادر، ومن أهم أسبابه المعالجة بمركّبات قشر الكظر glucocorticosteroid والأخماج الفيروسية والجرثومية الحادة.

٦- كثرة القعدات (الأسسات) basophilia:

يقصد به ارتفاع العدد المطلق للأسسات فوق ٧٥-١٠٠ كرية/ملم³.

ومن **أسبابها:** التهاب القولون التقرحي، وفرط الشحوم الدموية، والتهاب الجيوب المزمن، والابيضاض النقوي المزمن، وفرط الكريات الحقيقي، والسعال الديكي.

٧- قلة القعدات basopenia:

نقص الأسسات قليل الأهمية؛ نظراً لأن عددها أصلاً قليل، ومع ذلك فهي تنخفض لدى المعالجة بالهرمونات كالبروجيسترون وخلال الإباضة، والانسمام الدرقي.

٨- كثرة الوحيدات monocytosis:

هو ارتفاع العدد المطلق للوحيدات أكثر من ١٠٠٠كرية/مل٣ **نتيجة الأسباب التالية:**

- الأخماج: التدرن، والتهاب الشغاف الجرثومي.
- الحمى مجهولة السبب.
- أدواء الأمعاء الالتهابية.
- التهاب المفاصل الرثياني.
- الاضطرابات الدموية كفقر الدم الانحلالي.

أما **قلة الوحيدات** monocytopenia فلا توجد حالات معروفة منها.

٩- كثرة اللمفاويات lymphocytosis:

ارتفاع العدد المطلق للمفيات فوق ٤٠٠٠كرية/ملم٣، وهو طبيعي في الأطفال حتى ١٠ سنوات في حدود عدد مطلق للكريات البيض لا يزيد على ٩٠٠٠/ملم٣. تشاهد كثرة اللمفاويات في الحالات التالية:

- **الأخماج الفيروسية الحادة:** فرط وحيدات النوى الخمجي، والداء الخلوي العرطل CMV، التهاب الكبد الخمجي، ومتلازمة ما بعد نقل الدم.
- **بعض الأخماج الجرثومية:** السعال الديكي، والتدرن، والحمى المالطية.
- **الأخماج الطفيلية:** داء المقوسات toxoplasmosis.
- **الارتكاسات الدوائية:** أسبرين، الفينوتوئين phenytoin.
- الأسباب المتعلقة **بالآفات الخبيثة.**

١٠- قلة اللمفاويات lymphocytopenia:

يقصد به نقص اللمفاويات عن١٠٠٠ كرية/ملم٣، وهو جواب شائع للمعالجة بالكورتيكوستيروئيد والاكتئاب، وقد يشاهد في بعض الأشخاص السليمين من دون سبب واضح. تحدث الحالات المرضية بسبب زيادة تقويض اللمفاويات أو نقص الإنتاج، **وتتلخص بالحالات التالية:** اضطرابات عوز المناعة، والعوامل الفيزيائية (التعرض للأشعة)، والأدوية السامة.

الاضطرابات المناعية المترافقة وقلة اللمفاويات: تصنف هذه الاضطرابات عادة على أنها اضطرابات الخلايا البائية أو اضطرابات الخلايا التائية.

- **متلازمة عوز المناعة المكتسب AIDS:** هي مثال جيد لنقص الكريات البيض ونقص اللمفاويات؛ إذ ينقص عدد اللمفاويات التائية بشدة في الدوران المحيطي. وكذلك ينقص جواب تكاثر اللمفاويات على التحريض المستضدي، إضافة إلى اضطراب توزع هذه الخلايا، إذ ينقص عدد اللمفاويات المساعدة خاصة في حين يزداد عدد اللمفاويات الكابتة suppressor، وتنخفض نسبة اللمفاويات المساعدة CD-4 إلى الكابتة CD-8.
- **الذئبة الحمامية الجهازية systemic lupus erythematosus (SLE)** وهي من أدواء الغراء الوعائية، تصيب النساء البالغات الشابات غالباً. لها معايير تشخيصية معروفة، من أهمها الاندفاع بشكل الفراشة على الوجه، والإصابة الكلوية، والأضداد النووية التي تعدّ من أهم الاستقصاءات.
- **متلازمة دي جورج DiGeorge syndrome:** ينقص عدد اللمفاويات التائية الكلي، مع زيادة نسبة اللمفاويات المساعدة على اللمفاويات الكابتة؛ إضافة إلى عوز الخلايا الكابتة أو نقصها، على عكس ما يشاهد في متلازمة الـ AIDS.

ثانياً- الشذوذات الشكلية:

تحدث في العدلات خاصة، وتعدّ اللطاخة المحيطية الفحص النوعي الذي يكشفها. أكثر هذه الشذوذات حدوثاً الحبيبات السمية، وجسيمات دول، وفرط التفصص. إضافة إلى شذوذات نادرة مثل شذوذ بلغر هيوت، ومي هغلن، وشدياك هيغاشي، ومكتنفات أدلر ريلي.

١- **الحبيبات السمية toxic granulation:** تشاهد هذه الحالة في العدلات والوحيدات، حيث ترى في الهيولى حبيبات دكناء، كثيفة وناعمة، تتلون باللون الأحمر الآجري، وهي إيجابية البيروكسيداز. تحدث بسبب السمية الاستقلابية. وتقسم إلى أربع درجات بحسب خشونة التحبب.

هذه الحالة كثيرة التردد والمشاركة مع الحالات الخمجية، وقد ترافق بعض الحالات الأخرى مثل الحروق والآفات الخبيثة وبعض العلاجات الدوائية.

٢- أجسام دول Dohle bodies: مكتنفات هيولية وحيدة أو متعددة، ترى عادة في محيط الهيولى. تشاهد في العدلات خاصة، وقد تشاهد في الوحيدات والخلايا اللمفية. تمثل أجسام دول تجمعاً من الشبكة الهيولية الباطنة. قد تترافق وحالات مرضية متنوعة مثل الأخماج الفيروسية، والحروق، وبعض الأدوية، كما قد تشاهد في شذوذ مي هغلن.

٣- **فرط التفصص hypersegmentation:** يشاهد فرط تفصص النواة خاصة في العدلات لأكثر من خمسة فصوص، أو تجزؤ النواة الذي يشاهد في فقر الدم كبير الكريات بعوز الفيتامين ب١٢ أو بعوز حمض الفوليك. وقد يشاهد التفصص الزائد في الكريات العدلة الهرمة.

٤- **شذوذ بلجر هيوت Pelger-Huet anomaly:** هو

اضطراب جيني مكتسب ووراثي، يؤدي إلى نقص تفصص النواة، تبدو معه بشكل النظارات eyeglasses. ويعود ذلك إلى فشل اكتمال عملية التفصص النووي، مع أن علامات النضج الأخرى كالكروماتين المكثف والمتجمع والهيولى الناضجة تكون مكتملة على نحو طبيعي. قد تعكس هذه الظاهرة شذوذاً في استقلاب الحموض النووية، كما أنها قد تحدث بشكل كاذب في بعض الأخماج الحادة وحين استعمال بعض الأدوية التي تؤدي إلى توقف النضج النووي، ولكن وظيفة الخلية تبقى طبيعية، ولذلك فهو شذوذ حميد.

٥- شذوذ مي هغلن May-Hegglin anomaly: تتميز هذه الحالة الموروثة بوجود مكتنفات تشبه أجسام دول، توجد في العدلات والحمضات والوحيدات. هذه الحالة غير عرضية في ٥٠٪ من الحالات، في حين تتظاهر في القسم الباقي بميل إلى النزف، وتظهر اللطاخة المحيطية نقصاً في الصفيحات وكبر حجمها.

٦- متلازمة شدياق هيغاشي Chediak-Higashi syndrome: متلازمة وراثية تورث بصفة صبغية جسدية متنحية، تشاهد عند الأطفال واليفعان. تتميز شكلياً من الناحية المخبرية بحبيبات ضخمة عملاقة إيجابية البيروكسيداز قد تمثل ترسبات الجسيمات الحالة في العدلات، وقد يؤدي إلى اضطراب وظيفي يتجلى بتأخر هضم الجراثيم واضطراب الانجذاب الكيميائي؛ مما يؤدي إلى تكرر الأخماج ولا سيما الجرثومية.

٧- مشتملات الدر ريلي Alder-Reilly inclusion: هي مكتنفات مجهرية مكونة من عديدات السكاريد، توجد في العدلات والحمضات والأسسات، وتوجد في الوحيدات واللمفاويات على نحو عرضي. كما تشاهد في متلازمات نادرة مثل متلازمة هورلر Hurler، ومتلازمة هانتر Hunter، وفي نماذج مختلفة من اضطراب استقلاب عديدات السكاريد المخاطية.

ثالثاً- الاضطرابات الكيفية qualitative disorders:

هناك نمطان من هذه الاضطرابات، هي اضطرابات التحرك والانجذاب الكيميائي، وخلل الفعالية القاتلة للجراثيم.

١- عيوب التحرك والانجذاب الكيميائي defective locomotion & chemotaxis: قد تضطرب حركة الكريات البيض في بعض الأمراض مثل التهاب المفاصل الرثياني، وتشمع الكبد، والداء الحبيبومي المزمن chronic granulomatous disease، والمعالجة بالكورتيكوستيروئيد، ومتلازمة كسل الكريات البيض. يشاهد اضطراب الانجذاب الكيميائي في الأمراض التالية: الداء السكري، ومتلازمة شدياك هيغاشي، والأخماج، وفي المرضى الذين لديهم مستويات عالية من الغلوبولين IgE.

٢- عيب الفعالية المبيدة للجراثيم defective in microbicidal activity: تملك العدلات والوحيدات أجهزة تحدث فيها عملية الأكسدة التي تؤدي إلى قتل المتعضيات الصغيرة المهضومة بعملية البلعمة. فإذا حدث أي خلل في هذه الأجهزة اضطربت هذه العملية، وهذا ما يرى في عوز إنزيم البيروكسيداز النقوية، والداء الحبيبومي المزمن.

رابعاً- التفاعل ابيضاضي الشكل leukemoid reaction:

تغيرات تطرأ على الدم ومكوناته تشبه الابيضاض دون أن تستحيل إليه، وهو إما نقوي وإما لمفاوي.

١- التفاعل الابيضاضي النقوي الشكل myeloid leukemoid reaction:

أهم أسبابه:

أ- الأخماج: تعدّ من أكثر التفاعلات الابيضاضية حدوثاً، وتشاهد فيها في الدم المحيطي النقيات وسليفات النقية وأحياناً الأرومات. ويسبق الخمج ظهور التغيرات الدموية، وهي **تتميز بما يلي:**

- قد يصل تعداد الكريات البيض إلى ٥٠,٠٠٠ كرية/ملم٣.
- قد تظهر النقيات وربما الأرومات في الدم المحيطي ولكن لا تتجاوز ٥-١٠٪.
- قد تحتوي الهيولى على حبيبات سمية؛ ولاسيما في العدلات.
- ارتفاع الفوسفاتاز القلوية داخل العدلات.
- لا يوجد فقر دم.

ب- الانحلال المناعي الذاتي: قد يصل عدد الكريات البيض إلى ٣٠,٠٠٠/ملم٣.

٢- التفاعل الابيضاضي اللمفاوي الشكل lymphoid leukemoid reaction:

أسبابه: السعال الديكي، وفرط وحيدات النوى الخمجي، والتدرن، والحصبة، والحماق، HIV، والتكسوبلاسموز (داء المقوسات)، والحمى المالطية، والحمى التيفية.

ويُذكر فيما يلي **بعض الأخماج التي تسبب اضطراباً شديداً في الكريات البيض:**

١- داء كثرة وحيدات النوى الخمجي infectious mononucleosis:

هو خمج حاد وسليم كثير الحدوث ويحدد نفسه بنفسه، يسببه فيروس Epstein-Barr virus (EBV) الذي يصيب

الخلايا البشروية في البلعوم واللمفاويات البائية.

× **يتميز فيروس EBV بحادثتين مختلفتين:**

أ - دورة الانتساخ تنتهي بانحلال الخلية.

ب - تكاثر خلوي ضمن الخلايا المخموجة تنتج جينات الفيروس فقط.

× تتشكل في الدم المحيطي خلايا لمفاوية متنوعة لا نموذجية من نمط الخلايا التائية.

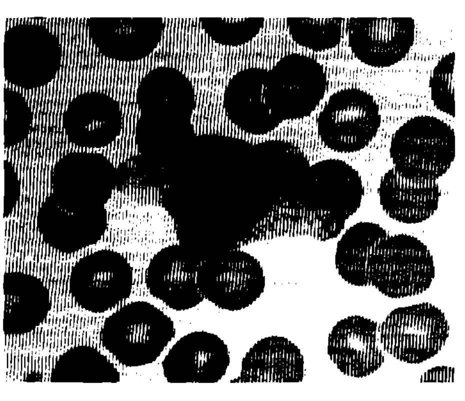
الوبائيات: تحدث الإصابة الأولية في ٩٥٪ من البالغين خلسة؛ إذ تكون سن الإصابة ١-٤ سنوات في المستويات الاجتماعية والاقتصادية المتدنية. في حين تكون النسبة ٥٠٪ بسن ٥ سنوات في المجتمعات ذات المستوى الراقي. الفيروس هش جداً، من نمط الحلأ البشري وهو فيروس DNA، اكتشف عام ١٩٦٤ على أنه سبب لكثرة وحيدات النوى الخمجي. يكون الانتقال عن طريق اللعاب؛ وذلك من خلال الاتصال والتماس المباشر وأدوات النظافة الشخصية، وقد ينتقل عن طريق نقل الدم.

المظاهر السريرية تشمل: التهاب البلعوم الاحمراري أو الغشائي الكاذب مع نمشات في شراع الحنك، والتوعك والوهن العام الشديد، والحمى، وضخامة عقدية رقبية ثنائية الجانب متناظرة وكبيرة. يضخم الطحال في نحو ٥٠٪ من المرضى؛ ولكن نسبة تمزقه منخفضة، وإذا حدثت فإن الإنذار سيئ، وخطر الموت مرتفع. ومن أكثر المضاعفات شيوعاً التهاب الكبد، ومع ذلك فإن اليرقان قليل الحدوث.

الشكل اللاعرضي: يحدث في الأطفال أقل من ٥ سنوات، وهم معظم المصابين، تصبح الفحوص المصلية إيجابية من دون أعراض أو علامات المرض.

تراوح فترة حضانة المرض بين ١٠ و٥٠ يوماً، ويستمر ١-٤ أسابيع منذ ظهور المرض.

يعتمد التشخيص على الأعراض والعلامات آنفة الذكر،



الشكل (١) الوحيدات

لكن لا بد من تأكيد التشخيص مخبرياً، وهو يشمل ما يلي:

● **الدراسة الدموية:** يراوح تعداد الكريات البيض بين ١٠٠٠٠-٢٠٠٠٠/ملم³ في ثلثي الحالات تقريباً. تشير الصيغة الكروية إلى زيادة العدلات في البداية فقط، ثم تسيطر الخلايا وحيدة النواة، وتصبح نسبتها ٦٠-٩٠٪، منها ٥-٣٠٪ لمفاويات لا نموذجية (كانت تسمى في الماضي خلايا داوني Downey classification) (الشكل ١).

● **الفحوص المصلية:** الأضداد النوعية وهي أضداد الفيروس والأضداد الغيروية.

الأضداد الغيروية heterophil: توجد هذه الأضداد لدى الأشخاص الطبيعيين، ولكن بعيارات ضعيفة، وتجعل إيجابيتها الشك كبيراً بالإصابة بهذا المرض. يكشف اختبار بول - بونيل Paul and Bunnell الأضداد الغيروية من نمط IgM التي ترص الكريات الحمر للخرفان. ويعدّ اختبار monospot اختباراً حساساً وسهل الإجراء لكشف الأضداد الغيروية.

يتأكد التشخيص بإجراء الفحوص المصلية الخاصة بالفيروس EBV. وهي **كما يلي:**

× **أضداد القفيصية من النمط IgM-viral capsid antigen (VCA-IgM):** تظهر بعد ٢-٣ أسابيع من الإصابة الحادة وتعود سلبية بعد ١-٣ أشهر.

× **أضداد القفيصية من النمط IgG-(VCA-IgG):** تصبح إيجابية منذ الإصابة، وتستمر مدى الحياة، وهي دليل على المناعة.

× **أضداد النواة antinuclear antibodies (EBNA):** تكون سلبية في حالة الإصابة الحادة، بيد أنها تكون إيجابية بعد ١-٣ أشهر.

التطور: مرض سليم، يتراجع خلال ٢-٣ أسابيع، ويحدد نفسه بنفسه، لا يحتاج إلى معالجة على الرغم من أن الوهن العام قد يستمر لفترة طويلة، وقد يكون شديداً، ولاسيما في الحالات التي ترتفع فيها الحرارة بشدة. قد يستمر نقص العدلات عدة أشهر في الأشكال مرتفعة الحرارة. أما تمزق الطحال فنادر واستثنائي.

المعالجة:

● المراقبة في معظم الحالات؛ لأنها لا تحتاج إلى معالجة، إلا في الـ AIDS. في حالة الوهن الشديد والمحدد للحركة ينصح بإعطاء **الكورتيزون** بجرعات صغيرة؛ ولاسيما في الفئات الفعالة.

● لا تفيد الصادات؛ لأنها غير فعالة ولا سيما البنيسلينات

نصف التركيبية؛ إذ إنها تحرض ظهور طفح جلدي تحسسي.

٢- الداء الخلوي العرطل cytomegalovirus infection (CMV):

خمج واسع الانتشار في العالم، عامله المسبب الفيروس المضخم للخلايا، وهو من عائلة الفيروسات الحلئية. تتميز هذه العائلة من الفيروسات بأنها تتكاثر داخل الخلايا لتؤدي إلى خمج تحت السريري، ثم تتفعل في ظروف مواتية. ينتشر عن طريق الفم والجهاز التنفسي وكذلك الطريق التناسلي ونقل الدم. قد يوجد الفيروس في سوائل الجسم (الدم، والبول، والحليب) لأكثر من ١٥سنة، ولذلك فإن الكريات البيض والأنسجة المزروعة هي مصدر مهم للعدوى. وعلى العكس من داء وحيدات النوى الخمجي فإن الداء الخلوي العرطل ينتشر عند البالغين على نحو أكبر. معظم الإصابات لاعرضية؛ لأن الفيروس يبقى بشكل لاطئ، ويتفعل في بعض الحالات كالحمل، ونقص المناعة، ونتيجة لزرع الأعضاء أو نقي العظم. ويزداد خطر الموت على نحو كبير لدى المصابين بمتلازمة عوز المناعة المكتسب AIDS.

ظروف الكشف: معظم الإصابات لاعرضية، أما الحالات العرضية فتتظاهر بألم في البلعوم، وحمى، ووهن شديد، وآلام عضلية، وقد تكشف ضخامات عقدية وضخامة طحال. وغالباً ما تشاهد هذه الحالات في الأشخاص الذين ينقل لهم الدم على نحو متكرر أو بعد عمل جراحي حديث. قد تحدث مضاعفات خطرة مثل: ذات الرئة الخلالية، ومتلازمة غيلان باريه، والتهاب الكبد، والتهاب الدماغ والسحايا، والتهاب العضلة القلبية، ونقص الصفيحات وفقر الدم الانحلالي.

متلازمة الداء الخلوي العرطل الولادي تتظاهر بيرقان وضخامة كبدية طحالية، واضطرابات عصبية عضلية.

من الناحية المخبرية: تشاهد زيادة طفيفة في عدد الكريات البيض على حساب الخلايا اللمفاوية مع وجود أكثر من ٢٠٪ من الخلايا اللانموذجية. اضطراب في وظيفة الخلية الكبدية. يعتمد التشخيص الأكيد على إيجابية أضداد الفيروس من نمط IgM.

المرض محدد لذاته وسليم، ويحتاج فقط إلى المراقبة إلا في الحالات العرضية الشديدة، فيتم التدخل بحسب الحالة، ولاسيما عند ضعيفي المناعة الذين يمكن إعطاؤهم مضاداً فيروسياً نوعياً يدعى ganciclovir.

٣- داء المقوسات toxoplasmosis:

مرض واسع الانتشار يصيب الإنسان والحيوان. العامل المسبب له هو المقوسة الغندية Toxoplasma gondii، والقطط هي الثوي والمصدر الرئيس للعدوى، كما أن اللحم النيء والحليب مصدران مهمان أيضاً.

غالباً ما يكون المرض لاعرضياً، ويتراجع عفوياً. أما في المرضى العرضيين فهو غالباً ما يكون خفيفاً، وتشبه اللوحة السريرية داء وحيدات النوى الخمجي، وتتضمن الحمى والصداع، والوهن العام، والضخامة العقدية ولاسيما الرقبية. يزداد خطر المشكلة في المرضى المضعفي المناعة؛ ولاسيما لمفوما هودجكن ولمفوما لا هودجكن وAIDS.

قد تكون الإصابة الولادية خطرة؛ لأنها تحدث تشوهات في الجهاز العصبي وكذلك إصابة عصبية، أو تؤدي إلى الموت قبل الولادة.

يشبه التشخيص ما في فرط وحيدات النوى الخمجي، ولكنه يتأكد بإيجابية أضداد المقوسات من نمط IgM، التي تصبح إيجابية خلال أسبوعين، وتستمر شهوراً عديدة، ويدعم التشخيص بإجراء الخزعة النسيجية من منطقة الإصابة إذا كان ذلك ممكناً.

المرض سليم، ويتراجع تلقائياً خلال ٢-٤ أسابيع، ولا يحتاج إلى معالجة إلا في حالات نادرة كالمرضى مضعفي المناعة، فيجب أن يتلقوا معالجة خاصة من الصادات مثل sulfadizineو pyrimethamine. قد يكون الوهن العام طويلاً وشديداً. الخطر الكبير الوحيد هو انتقال العدوى إلى الجنين في بداية الحمل.

آفات الكريات البيض الخبيثة

ابيضاضات الدم الحادة

سهام سليمان

مصطلح **لوكيميا leukemia** كلمة يونانية الأصل (leukos= أبيض، aimia= دم) تعني "الدم الأبيض" أو ما اصطلح على تسميته طبياً "ابيضاض الدم".

ابيضاض الدم هو واحد من الأمراض التنشئية (سرطاني- خبيث)، وحيد النسيلة، ينشأ على النسيج النقوي العظمي (النسيج الرئيسي لتشكل الخلايا الدموية) يتميز بتكاثر الخلايا المكونة للدم تكاثراً غير مضبوط وغير طبيعي مما يؤدي إلى تراكمها في النسيج النقوي. الآلية الإمراضية المسببة لابيضاض الدم غير واضحة وغير محددة تماماً، لكن **يمكن القول:** إنه ينتج غالباً من حدوث طفرة mutation أو طفرات في دنا DNA خلية واحدة أو أكثر من الخلايا المشكلة للخلية الدموية؛ الأمر الذي يؤدي إلى توقف التطور في مرحلة التمايز الخلوي (مرحلة تحديد هوية الخلية ونضجها). يضاف إلى ذلك الانقسام العشوائي للخلايا الدموية الطافرة التي تتكاثر على نحو ذاتي ومستقل عن أي ضابط من ضوابط الانقسام والتكاثر الخلوي الطبيعية، مما يؤدي إلى تراكم هذه الخلايا الطافرة (السرطانية) في نقي العظم أولاً، ثم انتشارها إلى الدوران المحيطي لاحقاً إلى أن تصل إلى أنسجة وأعضاء أخرى في الجسم.

هناك **عدة أنواع من الابيضاض** يختلف بعضها عن بعض باختلاف أنواع الخلايا الدموية المصابة.

تصنيف ابيضاضات الدم:

هنالك العديد من الأنظمة التي استخدمت من أجل تصنيف أمراض الدم التنشئية، وليس من السهل القول بوجود نظام تصنيفي شامل ودقيق لهذه الأمراض لما لها من خصائص نوعية مختلفة تحدد سيرها وتظاهراتها وبالتالي مقاربتها وعلاجها.

لكن، تم تصنيف أمراض الدم التنشئية عموماً وفقاً لثلاثة معايير أساسية هي:

١- عدوانية المرض (حاد - مزمن):

تقسم أمراض الدم التنشئية إلى حادة أو مزمنة **على أساس ميزتين اثنتين هما:**

أ- نضج الخلية المصابة maturation:

- **حاد:** يتميز بسيطرة الخلايا غير الناضجة (الأرومات blasts). يحدث في الابيضاض الحاد خلل في التمايز ونضج الخلايا مع سلامة تكاثرها، مما يؤدي إلى زيادة عدد الخلايا غير المتمايزة (أرومات) ونقص عدد الخلايا الناضجة (الخلايا التي تلي مرحلة الأرومات).
- **مزمن:** يتميز بسيطرة الخلايا الناضجة.

فالابيضاض المزمن هو خلل في التكاثر مع سلامة تمايز هذه الخلية، ينتج منه زيادة في عدد الخلايا الناضجة التي نشأ على حسابها الابيضاض.

ب- البقيا:

- **الابيضاض الحاد:** تراوح فيه البقيا بين عدة أسابيع وعدة أشهر، (من دون أي تدخل علاجي).
- **الابيضاض المزمن:** وفيه تمتد البقيا عدة سنوات.

٢- الأصل أو المنشأ (نقوي - لمفاوي):

إن تمايز الخلية الجذعية الدموية متعددة القدرات إلى النوعين الرئيسين من أنواع الخلايا الدموية هو الذي يحدد هوية المرض الدموي. فإذا كانت الإصابة على مستوى وحدة تشكل النسيلة اللمفاوية colony- forming unit (CFU-L) نتجت التنشؤات اللمفاوية lymphoid، أما إذا كانت الإصابة على مستوى وحدة تشكل النسائل المختلطة CFU-MM نتجت التنشؤات النقوية myeloid.

٣- مكان سيطرة المرض (النقي والدم - الأنسجة):

تسمى التنشؤات الحادثة في نقي العظم الابيضاضات leukemias، أما التي تسيطر في الأنسجة فهي: لمفومات lymphomasإذا تألفت من خلايا لمفاوية، أو ساركوما محببة granulocytic sarcoma إذا تألفت من خلايا نقوية.

وعلى هذا تم وضع ابيضاضات الدم ضمن أربع مجموعات رئيسية هي:

- الابيضاض النقوي الحادacute myeloid leukemia (AML).
- الابيضاض اللمفاوي الحادacute lymphoblastic leukemia (ALL).
- الابيضاض النقوي المزمن chronic myeloid leukemia (CML).
- الابيضاض اللمفاوي المزمن chronic lymphoblastic leukemia (CLL).

ابيضاضات الدم الحادة acute leukemias:

توصف ابيضاضات الدم الحادة بأنها تكاثر طلائع الخلايا الدموية تكاثراً غير مضبوط، مع توقف عملية التمايز والنضج في هذه الخلايا. إذ تسيطر الخلايا السرطانية (الأرومات أو السليفات المولدة غير الناضجة) على النسيج النقوي وتثبط عملية الإنتاج الطبيعي للخلايا الدموية.

كان متوسط البقيا في المصابين بالابيضاض الحاد منذ زمن ليس بالبعيد لا يتجاوز عدة أشهر. أما اليوم - وبعد توافر المعالجة الكيميائية وطرق التشخيص والمتابعة الحديثة وتطورها - أصبحت فرص البقيا وفرص الشفاء عالية جداً ولاسيما في الأطفال.

تقسم ابيضاضات الدم إلى ابيضاض نقوي حادAML (المشتق من الأرومات النقوية) وابيضاض لمفاوي حاد ALL (المشتق من الأرومات اللمفاوية)، ومن المهم التمييز بين نوعي الابيضاض لما بينهما من اختلاف في الإنذار وفي طرائق المعالجة، فالتفريق بينهما يعد الخطوة الأولى من خطوات العلاج.

يكون التمييز أحياناً بين الـ ALL وAML واضحاً وسهلاً، وذلك اعتماداً على الصفات المورفولوجية للخلايا، ولكن يتطلب التشخيص في حالات كثيرة أخرى إجراء العديد من الفحوص والاختبارات النوعية كالتلوينات الخلوية الخاصة والتنميط المناعي الخلوي. إن الميزة المورفولوجية الوحيدة المحددة لنوع السلسلة الخلوية المصابة بما لا يقبل الشك هي وجود بنى خطية حمراء اللون تعرف باسم "عصيات أور" Auer rods وهي مشخصة للسلسلة النقوية AML.

لوحظ - وعلى نحو متكرر- وجود تغيرات صبغية في بعض أنواع الابيضاضات الحادة هي عادة تغيرات من نوع إزفائي translocation، وقد حُدِّد العديد من الجينات المسؤولة عن هذه التغيرات الصبغية. فوجود تغيرات صبغية معينة له علاقة مباشرة ببعض أنواع الابيضاضات، وتدل بعض الشذوذات الصبغية على طيف واسع من الأمراض وليس على مرض بعينه. تعتمد العديد من البرامج العلاجية على رصد هذه التغيرات الصبغية وتحديدها لاختيار الدواء الأكثر نوعية للمعالجة.

تقليدياً تم تصنيف الابيضاضات الحادة وفق نظام التصنيف French American British (FAB) الذي يعتمد أساساً على الناحية الشكلية morphology، وعلى بعض التلوينات الخلوية الكيميائية cytochemistry، بيد أن شأن هذا التصنيف FAB محدود في توقع الإنذار واختيار العلاج الأكثر نوعية. لذا تم - وبرعاية منظمة الصحة العالمية (WHO) - اقتراح تصنيف آخر سمي تصنيف WHO، سيحل على الأغلب محل النظام FAB في المستقبل. أما حالياً فلا يزال نظام التصنيف FAB هو المعتمد في أغلب المراجع كما في أنظمة العلاج.

مضاعفات ابيضاض الدم الحاد:

تحدث المضاعفات الأساسية في جميع أنواع الابيضاضات الحادة نتيجة تثبيط التكون الطبيعي للخلايا الدموية، إضافة إلى مضاعفات استقلابية قد تكون مهددة للحياة.

١- **تثبيط تكون الدم الطبيعي:** تكون عملية تكوّن الدم الطبيعي غالباً مثبطة، الأمر الذي يؤدي إلى زيادة خطر حدوث الأخماج نتيجة نقص المحببات granulocytopenia وزيادة النزوف نتيجة لنقص الصفيحات thrombocytopenia.

٢- **المضاعفات الاستقلابية:** قد يؤدي تحول الخلايا الطبيعية إلى خلايا ابيضاضية (خبيثة) إلى حدوث فرط حمض البول وفرط فوسفات الدم وفرط بوتاسيوم الدم. وقد تؤدي معالجة الابيضاض الكيميائية إلى حدوث قصور كلوي نتيجة متلازمة الانحلال الورمي tumor lysis syndrome؛ إذ يؤدي انحلال الخلايا الورمية إلى تشكل بلورات اليوريا التي قد تترسب في الأنابيب الكلوية مسببة القصور الكلوي.

٣- **متلازمة فرط الكريات البيض وركودها hyperleukocytosis and leukostasis syndrome:**

يزيد تعداد الأرومات العالي جداً - ولاسيما النقوية - من لزوجة الدم وقد يحدث لدى المرضى ما يسمى "المتلازمة الابيضاضية الركودية" leukostasis syndrome التي تتظاهر بتبدلات في الحالة الذهنية، وقصور تنفسي وقصور قلب احتقاني. قد تحدث هذه المتلازمة عندما يكون تعداد الأرومات > ٥٠,٠٠٠/م ل. وتزداد الخطورة زيادة كبيرة مع تعداد أرومات > ١٠٠,٠٠٠/م ل. وتبدو الأعراض بزلة تنفسية وتخليط ذهني وصداع، وقد تحدث نزوف عينية، وقد تبدو بصورة الصدر الشعاعية ارتشاحات منتشرة، ويبدو بفحص غازات الدم الشرياني نقص الأكسجة.

هذه المتلازمة أكثر حدوثاً في المصابين بـAML، لكنها قد تحدث في سياق الـ ALL وCML ونادراً في CLL. وهي حالة إسعافية يجب حين حدوثها تخفيض تعداد الأرومات بأسرع وقت ممكن. ويتم ذلك بعملية "قطف البيض" leukapheresis وانقاص تعداد الأرومات العالي في الدم.

تشخيص الابيضاض الحاد المخبري:

تجرى للتشخيص الفحوص المخبرية التالية:

١- **تعداد** دم كامل وصيغة، ولطاخة دم محيطي (يجب أن تكون جيدة التحضير وأن تفحص بدقة).

٢- فحص **رشافة** نقي العظم (وخزعة نقي في البالغين).

٣- **تلوينات** كيميائية خلوية للطاخة رشافة النقي وللطاخة الدم المحيطي:

● البيروكسيداز النقوي myeloperoxidase (MPO): إيجابي في معظم حالات الـ AML.

● أسود السودان SB: إيجابي في معظم حالات الـ AML.

● كلور أستيت استيراز النفتول ASD: إيجابي في بعض حالات الـ AML ولاسيما في الأنماط جيدة التمايز.

● a- نيفتيل بوتيرات الاستيراز: إيجابي في بعض حالات الـ AML.

● periodic acid-Schiff (PAS): إيجابي في الـ ALL.

٤- التنميط المناعي.

٥- التحليل الصبغي الخلوي.

٦- اختبارات جزيئية.

مضاعفات علاجات الابيضاض الحاد:

تتألف علاجات الابيضاض الحاد على نحو عام من مزيج من الأدوية الكيميائية وعناصر سامة للخلايا تسبب تثبيط خلايا نقي العظم الطبيعية، مما يؤدي إلى نقص عناصر الدم نقصاً شاملاً ما يزيد خطر حدوث الأخماج والنزوف؛ أي إن هذه الأدوية تفاقم الحالة الناجمة عن المرض نفسه، وقد تكون هي أيضاً مسؤولة عن الكثير من حالات الوفاة.

١- **الأخماج:** يجب مباشرة تغطية المريض بصادات واسعة الطيف إذا ارتفعت حرارته مع وجود نقص عدلات (< ٥٠٠م/ل)؛ والاستمرار بإعطائها إلى أن يتم حل مشكلة نقص العدلات، كما أن مضادات الفطور مستطبة إذا لم تنخفض الحرارة.

٢- **النزف:** نقص الصفيحات أمر شائع في سياق المعالجة، ويجب نقل الصفيحات وقائياً للمحافظة على تعداد صفيحات > ١٠,٠٠٠-٢٠,٠٠٠/م ل.

٣- **تأثيرات جانبية أخرى:** الغثيان والقياء والتهاب المخاطيات وفقد الأشعار (عرض شائع في سياق المعالجة الكيميائية وهو لا يهدد الحياة ولكنه يزعج المريض جمالياً ونفسياً)، إضافة إلى العقم الذي يقلق المصابين بالـALL ولاسيما صغار السن.

٤- **تأثيرات جانبية نوعية:** قد يكون لبعض الأدوية تأثيرات جانبية خاصة، فالجرعات العالية من الـ cytosine arabinoside لها تأثيرات دماغية، وأدوية "الأنتراسيكلين" مثل (doxorubicin, daunorubicin) قد تسبب اعتلال العضلة القلبية.

٥- خطر الإصابة بخباثات أخرى بسبب **الأدوية الكيميائية** المستخدمة في الابيضاض.

أولاً- الابيضاض اللمفاوي الحاد acute lymphoblastic leukemia (ALL):

الفيزيولوجيا المرضية والتصنيف:

الابيضاض اللمفاوي الحاد ALL هو تكاثر خبيث وحيد النسيلة لسليفات (طلائع) خلايا لمفاوية غير ناضجة. يمكن لهذه الخلايا أن تكون سليفات خلايا - B (٨٠-٨٥٪ من الحالات)، أو أن تكون سليفات خلايا - T (١٥-٢٠٪ من الحالات).

قسم الـ ALL وفق نظام التصنيف FAB إلى ثلاث مجموعات رئيسية (L1,L2,L3) استناداً إلى الصفات المورفولوجية.

تصنيف FAB للابيضاض اللمفاوي الحاد ALL:

(الجدول ١).

يميز نظام التصنيف WHO بين تحت أنماط الـALL على أساس النمط الظاهري phenotype (أرومات لمفاوية -B أو أرومات لمفاوية -T) والشذوذات الجينية الخلوية. كما أنه لا يعتمد أنماط FAB (L2-L1) FAB، أما L٣ فيعد نمطاً خلوياً -B نموذج لمفوما بوركيت Burkitt's lymphoma.

الوبائيات:

يعد الابيضاض اللمفاوي الحاد ALL الخباثة الأكثر شيوعاً في الأطفال، وهو يؤلف نحو ٨٥٪ من الابيضاضات الحادة عامة، في حين يؤلف ١٥٪ من مجمل الابيضاضات الحادة عند البالغين. تحدث أكثر حالات المرض بين ١-٥ سنوات من العمر مع أرجحية إصابة الذكور على الإناث، ونسبة حدوثه أعلى عند الأوربيين مما هي عند الآسيويين والأفارقة.

للعوامل الوراثية شأن في حدوث الـ ALL والدليل زيادة نسبة الإصابة عند من لديهم صبغي فيلادلفيا T{9-22}، وعند الأطفال المصابين بتثلث الصبغي ٢١ (Down syndrome)، إضافة إلى شذوذات وراثية أخرى مثل: متلازمة بلووم، وفقر دم فانكوني، وتوسع الأوعية الشعرية - الرنحي التي تعد مؤهبة لحدوثه.

هناك عوامل فيروسية متهمة أيضاً مثل (HIV,EBV,HTLV). والتعرض للإشعاعات يرفع خطورة حدوث المرض، كما أن السكن فترة طويلة بالقرب من خطوط الكهرباء عالية التوتر من شأنه أن يزيد من خطر الإصابة لكنه حالياً مجرد توقع ولا يوجد دليل واضح على هذه العلاقة.

ويمكن القول: إن أسباب حدوث غالبية حالات الابيضاض اللمفاوي الحاد ALL غير واضحة أو مجهولة كما في كل الخباثات.

L1	- النموذج الأكثر شيوعاً في الأطفال. - نموذج الخلايا: أرومات لمفاوية صغيرة إلى متوسطة الحجم، مدورة النواة شحيحة السيتوبلازما (النسبة النووية/السيتوبلازمية زائدة). - كروماتين نووي متجانس مع نوية غير واضحة.
L2	- النموذج الأكثر شيوعاً في البالغين. - نموذج الخلايا: أرومات لمفاوية كبيرة الحجم، كبيرة النواة، غزيرة السيتوبلازما (النسبة النووية/ السيتوبلازمية منخفضة). - حدود نووية غير منتظمة مع زيادة وضوح النوية.
L3	- نموذج نادر (يؤاف ١-٣٪). - نموذج الخلايا: أرومات لمفاوية كبيرة الحجم، تأخذ السيتوبلازما اللون القاعدي بشدة (أزرق). - تحتوي على فقاعات تحوي دهوناً.

الجدول (١)

الموجودات السريرية:

تنجم معظم الأعراض والعلامات في ALL عن الارتشاح الأرومي الورمي لنقي العظم وبالتالي تثبيط عملية تكون الدم الطبيعية.

١- أعراض الخباثة:

- ارتفاع حرارة مجهول السبب (نحو ٥٠٪ من المرضى).
- فقد شهية ونقص وزن.
- تعب ووهن عام (نحو ٩٠٪ من المرضى).

٢- أعراض قصور نقي العظم:

- نقص السلسلة الحمراء (فقر دم، زلة تنفسية، خفقان، شحوب، وهن).
- نقص سلسلة المحببات (أخماج جرثومية وفيروسية).
- نقص سلسلة الصفيحات (نزوف جلدية ودماغية وحشوية).

٣- آلام عظمية ومفصلية: تحدث في ٧٠-٨٠٪ من المرضى نتيجة التوسع الحاصل في اللب النقوي العظمي وارتشاح الخلايا السرطانية تحت السمحاق الذي قد يتظاهر في الأطفال المصابين بصعوبة المشي أو العرج.

٤- أعراض الارتشاح خارج النقي:

- ضخامة الطحال وضخامة العقد اللمفاوية (٧٥٪ من المرضى) وضخامة كبدية أحياناً.
- إصابة الجملة المركزية العصبية: وهي أكثر الأعضاء إصابة بالارتشاح بعد الأعضاء اللمفاوية. تتظاهر الإصابة "بالتهاب السحايا الابيضاضي leukemic meningitis" (صلابة نقرة وارتفاع حرارة وقياء)، ومع أن التهاب السحايا الابيضاضي غير شائع في فترات التشخيص الأولية؛ لكن السائل الدماغي الشوكي يعد مكاناً مهماً لحدوث النكس بعد المعالجة، فالحاجز الدماغي - الدموي يحول دون وصول الأدوية الكيميائية إلى السائل الدماغي الشوكي مما يؤدي إلى منع التأثير الدوائي في الخلايا الورمية المرتشحة فيه. ويجب بزل السائل الدماغي الشوكي من فور تشخيص المرض وتحري وجود خلايا شاذة فيه مع حقن الأدوية للوقاية من إصابة الجملة العصبية المركزية.
- تعد الخصية في الذكور أيضاً موقعاً للإصابة (ضخامة خصوية غير مؤلمة) والنكس.
- قد تشاهد كتل منصفية ضاغطة في نمط ALL-T تتظاهر بعسر التنفس.
- قد تحدث "المتلازمة الركودية" (فرط كريات بيض) بيد أنها أقل شيوعاً في الـ ALL منها في الـ AML.

الموجودات المخبرية:

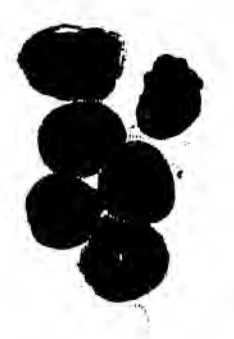
١- فقر دم ونقص صفيحات.

٢- تعداد الكريات البيض متغير (زائد أو سوي أو ناقص)، لكن العدلات دائماً ناقصة.

٣- تبدي لطاخة الدم المحيطي وجود الأرومات، لكنها قد تكون غائبة أو صعبة التمييز فيما يقارب الـ ١٥٪ من الحالات كما في ابيضاض الدم اللاابيضاضي aleukemic leukemia.

٤- تبدي الفحوص المصلية ارتفاع حمض البول وLDH (الشكل ١).

٥- بزل نقي العظم: تبدو في فحص رشافة نقي العظم في الـ ALL تجمعات أرومية لمفاوية وحيدة الشكل monomorphic؛



الشكل (١) الأرومات اللمفية

ونقص واضح في جميع أنواع سليفات الخلايا الدموية الطبيعية الأخرى. الخلايا الأرومية في ٧٠٪ من الحالات إيجابية الـ PAS وإيجابية الـ TDT وسلبية البيروكسيداز.

٦- التنميط المناعي immnophenotyping: يجري التنميط المناعي بطريقة flow cytometry، وذلك إما على عينة دم حين وجود زيادة البيض على حساب الأرومات واما على رشافة نقي العظم، ويتم تحديد النمط الخلوي بدراسة مستضدات أو واسمات الخلايا (CDs) المميزة للأنماط الخلوية.

* ALL (على حساب سليفات الخلايا-B): يتميز بوجود مستضدات الخلايا -B مثل: CD10 (أكثر واسمات الابيضاض اللمفاوي الحاد شيوعاً)، CD19، CD20، CD34.

* ALL (على حساب سليفات الخلايا-T): يتميز تعبيرياً بوجود مستضدات الخلايا -T مثل: CD2،CD7،CD5،CD3 وTDTموجود عادة.

* ALL (على حساب الخلايا -B) نموذج بوركيت: يتميز تعبيرياً بوجود مستضدات الخلايا CD20، أما CD10 فقد تكون غائبة.

٧- الوراثة الخلوية cytogenetics: أصبح التحليل الخلوي الوراثي حاسماً لناحية التنبؤ بسير المرض ونتائجه ولاختيار المعالجة المثلى للابيضاض اللمفاوي الحاد ALL.

فالتغيرات الصبغية موجودة بنسبة > ٧٥٪ من الحالات، وهذه التغيرات قد تكون شذوذاً في عدد الصبغيات أو شذوذات صبغية بنيوية - غالباً- تبادلية (إزفائية) الجدول ٢).

التشخيص التفريقي:

يتضمن التشخيص التفريقي لـ ALL ما يلي:

١- الارتكاس اللمفاوي التكاثري reactive lymphocytosis: وهو ارتكاس لمفاوي ينتج من خمج فيروسي مثل فيروس ايبشتين- بار EPV المسبب لداء وحيدات النوى الخمجي أو فيروس التهاب الكبد أو الفيروس المضخم للخلايا CMV ومن أسباب أخرى. وتكون الخلايا اللمفاوية غزيرة السيتوبلازما. يؤدي السعال الديكي أيضاً إلى تكاثر لمفاوي مميز وتكون الخلايا اللمفاوية هنا صغيرة وناضجة.

٢- فقر الدم اللاتنسجي AA: يترافق فقر الدم اللاتنسجي وفقر دم: ونقص صفيحات: ونقص كريات بيض، وسريرياً قد يلتبس مع ابيضاض الدم اللاابيضاضي. لا وجود لضخامة كبدية أو طحالية.

يتم التشخيص بوساطة خزعة النقي التي تبدي نقصاً في خلوية النقي وزيادة النسيج الشحمي على حساب النسيج المكون للدم.

٣- الابيضاض اللمفاوي المزمن CLL: الابيضاض اللمفاوي المزمن هو مرض الكهول على خلاف الـ ALL الشائع في الأطفال، ويتميز بسيطرة الخلايا اللمفاوية الناضجة والصغيرة.

فرط صبغيات	٥١- ٦٥ صبغياً، وهي أكثر الشذوذات العددية الصبغية شيوعاً، وجودها يحسن من الإنذار.
تثلث صبغي	٨٢- ٩٤ صبغياً، وجودها يسيء إلى الإنذار.
نقص صبغيات	أقل من ٤٦ صبغياً، وجودها يسيء إلى الإنذار.
فرط صبغي كاذب	٤٦ صبغياً معدلاً بنيوياً، وجودها يسيء إلى الإنذار.

الجدول (٢) الشذوذات الصبغية العددية في الـ ALL.

٤- الابيضاض النقوي الحاد AML: قد يكون AML - وخاصة قليل التمايز (M0 وM1 وفق FAB) - غير قابل للتفريق من الناحية المورفولوجية عن الـ ALL. ولابد من استخدام التلوينات الكيميائية الخلوية الخاصة والتنميط المناعي للتميز بينهما. ولا توجد غالباً ضخامات حشوية (طحالية - كبدية).

الإنذار:

تحسن إنذار الـ ALL في الأطفال على نحو كبير، فقد استجاب للعلاج أكثر من ٩٥٪ من الأطفال المصابين استجابة تامة، ويعيش أكثر من ٨٠٪ من الحاملين المزمنين للمرض والمعالجين فترة طويلة حياة طبيعية ويفترض شفاؤهم. أما الإنذار في البالغين فغير جيد، ونسبة الشفاء أقل من ٤٠٪ .

بذلت الكثير من الجهود لتطبيق المعالجة على أساس الإنذار، وذلك بتطبيق برنامج علاجي أقل هجومية لحاملي الإنذار الجيد، في حين يفترض أن يكون التداخل العلاجي هجومياً من فور وضع التشخيص لحاملي الإنذار السيئ.

عوامل الإنذار في الـ ALL: (الجدول ٣).

أنواع خاصة من الابيضاض اللمفاوي الحاد (ALL) يُذكر منها:

- ALL في الطفل أقل من سنة.
- ALL إيجابي الصبغي فيلادلفيا.
- ALL نمط سليفة الخلية T .
- ALL نمط بوركيت.

المعالجة:

يمكن تقسيم معالجة الـ ALL إلى ثلاثة أطوار: تداخل هجومي وتداخل مكثف ومتابعة.

١- العلاج الهجومي: يتضمن ستيروئيدات قشرية (prednisone أو dexamethasone) وvincristine إضافة إلى L-asparaginase (للأطفال)، وanthracycline (للأطفال عالي الخطورة وللبالغين). والهدف منه تحقيق الهدوء التام.

٢- التداخل المكثف: الهدف منه هو دعم الهدوء التام عند المريض وذلك بزيادة الجرعات الدوائية، أو باتباع **برنامج دوائي مختلف، مثل:**

أ- methotrexate مع أو من دون 6-mercaptopurine.

ب- L-asparaginase بجرعات عالية.

ج- epipodophyllotoxin (VP16) مع cytosine arabinoside.

د- برنامج يضم الأدوية التالية: L-asparaginase، doxorubicin، thioguanine، cyclophosphamide، vincristine، dexamethasone، asparaginase.

مدة هذا الطور ٦ أشهر (تزيد في الحالات الخطرة).

عامل الإنذار	جيد	سيئ
العمر	٢-١٠ سنوات.	أقل من سنتين أو أكثر من عشر سنوات.
تعداد الكريات البيض	تعداد قليل.	تعداد عال > ٥٠,٠٠٠٠/م ل)
عدد الصبغيات أو منسب DNA (index)	فرط صبغيات DNA index >1.16	فرط صبغيات كاذب نقص صبغيات تثلث صبغي.
شذوذات صبغية	T{12,21} تثلث الصبغي 10,4	إزفاآت صبغية أخرى.
الجنس	أنثى	ذكر
العرق	القوقازيون	الأمريكيون من أصل إفريقي، الأصول اللاتينية.
الزمن اللازم للاستجابة العلاجية (الهوادة) التامة.	قصير (٧-١٤ يوماً)	طويل أو فشل تحقيق الهوادة التامة.

الجدول (٣) عوامل الإنذار في الـ ALL.

٣- العلاج المحافظ: يتضمن هذا الطور methotrexate (فموياً أو حقناً عضلية) أسبوعياً، و٦-mercaptopurine عن طريق الفم يومياً، مدة هذا الطور ٢-٢,٥ سنة.

وقاية الجملة العصبية المركزية: لما كانت إصابة الجملة العصبية المركزية كثيرة الحدوث وكانت الأدوية الكيميائية الوريدية المستخدمة في علاج الـ ALL لا تعبر الحاجز الدماغي الشوكي؛ فإن الحقن ضمن السيساء يبقى الوسيلة الوقائية الأمثل ويستخدم لذلك الحقن الثلاثي (dexamethasone, arabinoside, MTX). كما يمكن أيضاً اللجوء إلى تشعيع القحف وحده أو مع النخاع الشوكي عند من لديه إصابة في الجملة العصبية.

مضاعفات المعالجة:

يمكن تقسيم المضاعفات الناجمة عن المعالجة إلى فورية وبعيدة الأمد.

١- المضاعفات الفورية: تتضمن المضاعفات الفورية الغثيان والقياء وتساقط الأشعار، والأخماج نتيجة نقص المحببات، والنزوف الناتجة من نقص الصفيحات.

٢- مضاعفات بعيدة الأمد: قد تحدث لدى الأطفال في حالات قليلة جداً مضاعفات بعيدة الأمد نتيجة المعالجة. فقد تتسبب الستيروئيدات القشرية بإحداث نخرة برأس عظم الفخذ، وقد تؤدي المعالجة بالـ methotrexate إلى حدوث إصابة دماغية من شأنها أن تؤثر في القدرات العقلية للمريض. وقد تحدث هذه المضاعفات في سياق استخدام المعالجة بالتشعيع (الدماغي - الشوكي). وهناك مضاعفة نادرة مرتبطة بالمعالجة الإشعاعية وهي حدوث أورام دماغية بعد ١٠ سنوات وسطياً من التعرض للتشعيع تنقص من معدل البقيا على نحو كبير.

ويبدو أن فشل النمو الحاصل في سياق المعالجة ناتج - ولو جزئياً- من خلل غدي صماوي مرافق، من الممكن تجنبه بالتعويض الهرموني لهرمون النمو خارجياً.

وهناك مضاعفة نادرة أخرى قد تحدث، وهي الابيضاض النقوي الحاد AML المتعلق بالأدوية الكيميائية المؤلكلة وبمثبطات topoisomerase 2.

ثانياً- الابيضاض النقوي الحاد acute myeloid leukemia (AML):

الفيزيولوجية المرضية والتصنيف:

ينجم الابيضاض النقوي الحاد AML عن تكاثر خبيث وحيد النسيلة ينشأ على حساب الأرومات blasts النقوية. وهو مرض متعدد الأنماط أكثر من الابيضاض اللمفاوي الحاد فيمكن لـ AML أن يتمايز إلى أي نوع من أنواع السلاسل الخلوية المشتقة من وحدة تكوين النسائل المختلطة (CFU-GEMM) (أرومات المحببات، أرومات الحمر، أرومات الصفيحات، أرومات الوحيدات)، أو أن يكون ذا تمايز مختلط (مثل، أرومات المحببات والوحيدات معاً).

إن التمييز الأساسي والأهم بين أنواع الـ AML هو بين النوع الأولي والنوع الثانوي.

١- الابيضاض النقوي الأولي: يحدث عند أشخاص لم يصابوا من قبل بأمراض دموية. يبدي المرضى صغار السن استجابة أفضل للعلاج، والإنذار فيهم جيد إجمالاً.

٢- الابيضاض النقوي الثانوي: يحدث عند أشخاص كانوا قد أصيبوا سابقاً بمرض دموي مثل متلازمة خلل التنسج النقوي؛ أو باضطراب تكاثر نقوي مزمن. كما قد يحدث عند أشخاص كانوا قد تلقوا علاجاً بالأدوية الكيميائية لأحد الأمراض الخبيثة.

يعتمد التصنيف التقليدي للابيضاض النقوي الحاد AML على نظام التصنيف FAB الذي قسم الـ AML إلى ثمانية أنماط بناء على نوع السلسلة الخلوية ودرجة نضج الخلايا.

يعتمد نظام التصنيف FAB على نحو أساسي على الناحية المورفولوجية وعلى تلوينات كيميائية خلوية بسيطة، ولا يعنى بالشذوذات الجينية الخلوية أو بوجود مظاهر لسوء التصنع؛ أو بالمعالجات الدوائية السرطانية إن وجدت والتي لكل منها أهمية حاسمة جداً للناحية الإنذارية لمرضى الـ AML.

يعتمد في تشخيص AML بحسب التصنيف FAB على وجود أرومات blasts بنسبة تتجاوز ٣٠٪ في النقي أو في الدم المحيطي.

ويبين الجدول رقم٤ ميزات الأنواع المختلفة من AMLبحسب تصنيف (FAB).

أنواع خاصة من الابيضاض النقوي الحاد:

إن لبعض أنواع الـ AML أهمية خاصة تستحق الذكر، **منها:**

١- الابيضاض الحاد بالسليفات النقوية acute promyelocytic leukemia (APL:FAB-M3) يتميز الابيضاض الحاد بالسليفات النقوية من ناحية المقاربة العلاجية؛ إذ إنه يستجيب لعلاج نوعي هو all trans (ATRA) retinoic acid، وأكثر ما يحدث في صغار السن. يكون تعداد الكريات البيض فيه منخفضاً، والتخثر المنتشر داخل الأوعية (DIC) شائع الحدوث.

٢- الابيضاض النقوي الحاد الناتج من المعالجات therapy-related AML: يؤلف الابيضاض النقوي الحاد

النمط	الميزات	ملاحظات
AML :M0 غير متمايز (minimally differentiated	أرومات < ٣٪ التلوينات المناعية سلبية. يظهر التنميط المناعي وجود مستضدات نقوية.	يؤلف ٥-١٠٪ من مجمل الـ AML. من الناحية الشكلية يشبه الـ ALL.
AML :M1 من دون نضج (without maturation)	> من ٩٠٪ من الخلايا النقوية هي أرومات. > من٣٪ من الأرومات تكون + البيروكسيداز النقوية أو + أسود السودان.	يؤلف من ١٠-٢٪ من مجمل الـ AML
AML:M2 مع نضج (With maturation)	≤ ٣٠٪ من الخلايا تكون أرومات. > من ١٠٪ من الخلايا النقوية تبدي نضجاً لمرحلة السليفات promyelocytes.	يؤلف ٣٠-٤٥٪ من مجمل الـ AML.
AML:M3 سليفات النقوية (acute promyelocytic leukemia) (APL) - تحبب زائد غير متجانس (hyper granular variant). - تحبب ناقص غير متجانس (micro granular variant) (M3V).	؟ ٧٥٪ الخلايا السائدة سليفات شاذة مع حبيبات سيتوبلازمية كبيرة مع وجود "عصيات أور". ❖ ٢٥٪ سليفات شاذة مع حبيبيات سيتوبلازمية صغيرة.	يؤلف ٥-١٠٪ من مجمل الـAML. خطورة عالية لحدوث "التخثر المنتشر داخل الأوعية" (DIC) يستجيب للمعالجة بـ (ATRA).
AML:M4 الابيضاض النقوي الوحيدي AMML. ❖ (AMML) مع كثرة الحمضات (M4eos).	≤ ٢٠٪ من خلايا النقي هي وحيدات. وجود الخلايا الوحيدة في الدم المحيطي. ❖ M4eos حمضات شاذة محبة للأساس في نقي العظم.	يؤلف من ١٥-٢٥٪ من مجمل AML. ميل إلى إصابة الأنسجة خارج النقي ولاسيما اللثة والجملة العصبية المركزية. إنذار جيد.
AML:M5 الابيضاض النقوي بالوحيدات. M5a * M5b *	M5a: > ٨٠٪ من خلايا النقي هي وحيدات. M5b: سيطرة السليفات.	M5a: يؤلف ٥-٨٪ من مجمل الـ AML أكثر شيوعاً عند الصغار. M5b: يؤلف ٣-٦٪ من مجمل الـ AML. أكثر شيوعاً عند البالغين.
AML:M6 الابيضاض بالأرومات الحمر acute erythroleukemia.	> ٥٠٪ من خلايا النقي المنواة هي طلائع كريات حمر. > ٣٠٪ من الخلايا غير الحمر هي أرومات نقوية.	يؤلف ٥٪ من مجمل الـAML. أكثر شيوعاً عند الكبار.
AML:M7 الابيضاض النقوي بالنواءات acute megakaryocytic leukemia	> ٥٠٪ من الأرومات النقوية تبدي تعبيرية لمستضدات النواءات بوساطة الـ flow cytometry.	يؤلف ٨-١٠٪ من مجمل الـAML. الـ flow cytometry ضروري لوضع التشخيص، أحياناً له علاقة مع تليف النقي.

الجدول (٤) ميزات الأنواع المختلفة من AML بحسب تصنيف (FAB).

الناجم عن المعالجات حالياً ما يقارب ١٠-٢٠٪ من حالات الـ AMLفي الولايات المتحدة الأمريكية. قد ينتج بعد معالجة لمفوما هودجكن، أو لمفوما لا هودجكن، أو ALL؛ أو بعد علاج أمراض تنشئية غير دموية. ويكون AML الناجم عن المعالجات معنداً على العلاج التقليدي، كما أنه على نحو عام سيئ الإنذار.

٣- ساركوما حبيبية الخلايا granulocytic sarcoma: هي كتل ورمية مؤلفة من أرومات نقوية، قد تحدث في الأنسجة تحت الجلد حول الحجاج وفي منطقة الجافية حول الدماغ وفي مواقع عدة أخرى. تشمل الإصابة الدم المحيطي ونقي العظم عند تشخيص الساركوما الحبيبية، بيد أنها قد تشاهد معزولة من دون انتشار الإصابة إلى الدم أو النقي.

٤- الابيضاض النقوي الحاد في الوليد وفي الطفولة الباكرة: الـ AML في الأطفال بعمر أقل من سنتين نادر؛ لكن إنذاره أسوأ من الـ AML عند الأطفال الأكبر سناً، وتظهر التحاليل الوراثية الخلوية فيه شذوذات صبغية.

٥- الابيضاض النقوي الحاد في كبار السن: الـ AML عند كبار السن (٦٥ سنة وما فوق) مختلف عن الـ AML عند المرضى الأصغر سناً؛ ذلك لأن لدى الكثير من المرضى كبار السن قصة خلل تنسج نقي سابقة أو أنهم يبدون أعراض خلل تنسج النقي.

الوبائيات:

تقدر نسبة حالات الـ AML المصادفة سنوياً في الولايات المتحدة الأمريكية بنحو ٢,٤ لكل ١٠٠,٠٠٠ شخص. يصيب الابيضاض النقوي الحاد AML الفئات العمرية كافة مع أرجحية حدوثه عند الكبار الذكور بنسبة ١,٩ - ٢,٩، وتزداد نسبة حدوثه مع تقدم العمر. يؤلف AML ٨٥٪ من مجمل حالات الابيضاضات الحادة في الكبار و١٥-٢٠٪ فقط في الأطفال.

هنالك عوامل مؤهبة لحدوث الـ AML؛ منها: تثلث الصبغي ٢١، وفقر دم فانكوني، والرنح بتوسع الشعيرات الدموية، ومتلازمة بلووم.

ويبدو أنه هناك استعداد عائلي للإصابة بالـ AML، فالأقارب من الدرجة الأولى لمريض AML يزيد لديهم خطر الإصابة بالمرض بنسبة ثلاثة أمثال، كما تزيد خطورة الإصابة في التوائم المتماثلة (إذا أصيب أحد التوائم بالـ AML فخطورة إصابة التوءم الآخر عالية جداً).

يزيد التعرض للإشعاعات المؤينة من خطورة الإصابة بالـ AML؛ بما في ذلك تعرض المرضى للإشعاعات في سياق المعالجات الطبية أو الفحوص التشخيصية المتممة (كالتصوير المتكرر بالأشعة X). وأظهرت بعض الدراسات وجود علاقة قوية بين التعرض لمادة البنزين ومشتقاتها (كما في سائقي الشاحنات؛ والعاملين في محطات الوقود؛ والعاملين في مجالات الصناعات النفطية) وبين الإصابة بالـ AML، كما يبدو أن الأشخاص الذين يعملون بتصنيع المطاط هم أيضاً عرضة لارتفاع نسبة خطر الإصابة بالمرض.

تعد أدوية السرطان الكيميائية - بما فيها المواد المؤلكلة ومثبطات topoisomerase II - من العوامل الخطرة في إحداث نوع من الابيضاض النقوي الحاد، كما أن تدخين التبغ يعد من عوامل الخطورة المهمة في إحداث المرض الذي قد يكون ناتجاً من المواد الكيميائية الموجودة في دخان التبغ.

وتبقى معظم حالات الـ AML مجهولة السبب.

الموجودات السريرية:

تشبه الأعراض السريرية الموجودة في الابيضاض النقوي الحاد AML إلى حد كبير الأعراض الموجودة في الابيضاض اللمفاوي الحاد ALL.

فالأعراض المتعلقة بارتشاح نقي العظم بالخلايا الورمية وتثبيط عملية التكون الطبيعي للخلايا الدموية شائعة الحدوث، الحمى في ١٥-٢٠٪ من الحالات، وهي من المفترض أن تكون في سياق إصابة خمجية، ويجب تدبيرها على هذا الأساس حتى يثبت غير ذلك؛ مع الأخذ بالحسبان أنها قد تكون ناتجة من فرط استقلابية الجسم.

قد تبدو بالفحص السريري ضخامة طحالية متوسطة، أما العقد اللمفاوية فلا تضخم فيها. يحدث الارتشاح الورمي الجلدي عند نحو ١٠٪ من المرضى؛ وعلى نحو خاص عند المصابين بالابيضاض النقوي الحاد من النمط الوحيدي monocytic، وتتظاهر الإصابة بشكل ارتشاحات صفيحية أو عقدية غير مؤلمة، كما أن ارتشاح اللثة أمر شائع وقد يكون سبباً لمراجعة المريض لطبيب الأسنان بشكوى نزيف لثوي. ويصيب التهاب السحايا الابيضاضي نحو ٥-٧٪ من المرضى وقت التشخيص، وهو أكثر شيوعاً في المرضى الذين يكون تعداد الكريات البيض لديهم عالياً وفي النمط الوحيدي. كما أن الركودة الدموية بفرط الكريات البيض أكثر شيوعاً لدى مرضى الـ AML من مرضى الـ ALL. وتحدث هذه المتلازمة إذا بلغ عدد الأرومات ≤ ٥٠,٠٠٠ مل، وتزداد الخطورة مع تعداد أرومات ≤ ١٠٠,٠٠٠مل. تعد متلازمة الركودة الدموية بفرط الكريات البيض حالة طبية إسعافية تتطلب تخفيض تعداد الأرومات بأسرع وقت ممكن.

من **المضاعفات الاستقلابية** التي قد تحدث لدى مريض AML: فرط يوريا الدم، فرط- نقص بوتاسيوم الدم، فرط فوسفات الدم، إضافة إلى متلازمة الانحلال الورمي tumor lysis syndrome وحدوث قصور كلوي حاد.

قد يحدث التخثر المنتشر داخل الأوعية (DIC) في سياق الـ AML؛ ولكنه يحدث على نحو خاص في نمط الابيضاض النقوي الحاد بسليفات النقويات (M-3 acute promyeloc yticleukemia).

الموجودات المخبرية:

١- فقر الدم.

٢- قلة الصفيحات: قد يبدي تعداد الصفيحات المعطى بوساطة أجهزة التحليل الدموي الآلية زيادة كاذبة نتيجة لتجزؤ الأرومات الابيضاضية التي تعدها الأجهزة صفيحات؛ لذا فإن لطاخة الدم المحيطي هي الخيار الأفضل لتقييم عدد الصفيحات الحقيقي في هذه الحالات.

٣- تعداد الكريات البيض متغير (زائد أو سوي أو ناقص)، فحين تكون نسبة ارتشاح النقي بالأرومات ٢٠-٣٠٪ لا تتأثر باقي السلاسل الدموية ويكون التعداد سوياً، وتؤدي زيادة ارتشاح النقي بالأرومات إلى نقص إنتاج جميع السلاسل الدموية بما فيها البيضاء فينقص تعداد الكريات البيض في الدم المحيطي. وحين يزداد الارتشاح النقوي إلى درجة تبدأ فيها الأرومات بالخروج من نقي العظم إلى الدوران المحيطي؛ يرتفع عدد الكريات البيض (الزائدة على حساب الأرومات) التي يزداد عددها طرداً مع زيادة خروج الأرومات إلى الدم.

٤- تبدو في لطاخة الدم المحيطي الأرومات؛ ولكنها قد لا ترى أو تكون صعبة التمييز، لذا يجب فحص لطاخة الدم المحيطي بدقة.

٥- بزل نقي العظم: تبدي رشافة النقي النموذجية زيادة خلوية شاملة؛ مع سيطرة الأرومات ونقص سليفات الخلايا الدموية الطبيعية. وتطبق الملونات الكيميائية الخلوية على لطاخة الدم المحيطي (إذا كان تعداد الأرومات الجائلة في الدم مرتفعاً) أو على رشافة نقي العظم. وفق معايير (FAB)، ويجب أن تكشف تلوينات البيروكسيدازالنقوي myeloperoxidase أو أسود السودان SB أو كلاهما معاً وجود الأرومات بنسبة ≥ ٣٠٪ في الـ AML.

التنميط المناعي immunophenopytying:

التنميط المناعي الخلوي بتقنية الانسياب الخلوي flow cytometry أكثر فائدة في تحديد السلسلة النقوية وفي التفريق بين الـ AML وALL. يدل التنميط الشكلي على أنماط خاصة من الـ AML ولاسيما سلسة النواءات الابيضاضية (M7) و(M3)، ولكن تحديد تحت الأنماط الخاصة يتطلب اجتماع الناحية المورفولوجية والتلوين الكيميائي الخلوي.

- **تتضمن واسمات السلسة النقوية:** CD33،CD15،CD13، وأكثرها حساسية CD33، أما CD15 فيشاهد في الابيضاضات وحيدية الخلايا الأكثر تمايزاً، ولكن كل هذه الواسمات غير نوعية لـ AML على نحو قطعي.
- والـ **CD7** (الذي يعد واسماً للخلية -T) يوجد في AML ذات السلاسل الخلوية الأقل نضجاً (M1-M0 بحسب التصنيف FAB).
- قد تكون تعبيرية الـ **HLA-DR** (مستضد التوافق النسيجي II) مساعدة؛ إذ تظهر في معظم حالات الـ AML؛ مع الاستثناء اللافت للابيضاض وحيدي الخلية الحاد (AML-MO) والذي يفتقر إليها عادة.
- تعبيرية الـ **CD19** في أرومات الـ AML مرتبطة مع الإزفاء t (٢١:٨)؛ لكنها غير نوعية.
- يعتمد تشخيص الابيضاض بالنواءات الحاد **(M7)** على تحري المستضدات المتعلقة بالصفيحات مثل CD61-CD41.

الوراثيات الخلوية cytogenetics:

أصبح التحليل الوراثي الخلوي حاسماً في تشخيص الابيضاض النقوي الحاد (AML) وعلاجه. وكما في الـ(ALL) يمكن تقسيم الشذوذات الصبغية متواترة الحدوث إلى تبدلات في المواقع الصبغية (إزفاء) وتبدلات في أعداد الصبغيات.

ويبين (الجدول رقم٥) الشذوذات الجينية الخلوية في الـ(AML):

التشخيص التفريقي:

يتضمن التشخيص التفريقي للـ(AML) ما يلي:

١- كثرة الكريات البيض التفاعلي reactive leukocytosis: يتم التفريق بين التكاثر التفاعلي للكريات البيض وبين AML بسيطرة الخلايا الناضجة في الدم الجائل بدلاً من سيطرة الأرومات.

٢- الابيضاض اللمفاوي الحاد (ALL): ذُكرت سابقاً طريقة التفريق بين المرضين.

٣- الاضطرابات التكاثرية النقوية المزمنة chronic myeloproliferative disorders: يعتمد التفريق بين الاضطرابات التكاثرية النقوية المزمنة - كالابيضاض النقوي المزمن (CML) - وبين الـ AML على سيطرة الخلية الناضجة المصابة في AML وندرة وجود الأرومات في الدم المحيطي ونقي العظم.

التبادل (الإزفاء)	الجينات	الترافق	الدلالة
:t{8;21}	AML1(CBF α) على ٢١. ETO على ٨.	AML مع تمايز(FAB-M2)	الإنذار جيد.
Inv{16} أو t{16;16}	CBF β على 16q . MYH11 على 16p .	AML مع كثرة الحمضات في النقي (FAB-M4eos).	الإنذار جيد.
:t{15;17}	PML على ١٥. RARα على ١٧.	AML سليف النقوي (FAB-M3)	الإنذار جيد. استجابة لل (ATRA)
:t{11q23;var}	MLL على 11q23. مشاركة أكثر من ٤٠ جيناً في الإزفاء.	AML في الأطفال. AML الناتج من مثبطات II Topoisomerase. AML الوحيدي.	الإنذار سيئ.
شذوذات صبغية عددية	غير معروف	AML في الكبار. AMLالثانوي. AML الناتج من الأدوية المؤلكلة.	الإنذار سيئ.
حذف الصبغي ٧	غير معروف	AML في الكبار. AMLالثانوي. AML الناتج من الأدوية المؤلكلة.	الإنذار سيئ.
تثلث الصبغي ٨	غير معروف	AML في الكبار. AMLالثانوي. AML الناتج من الأدوية المؤلكلة.	الإنذار سيئ.

الجدول (٥) الشذوذات الجينية الخلوية في الـ(AML)

٤- فقر الدم اللاتنسجي aplastic anemia: يقلد فقر الدم اللاتنسجي ابيضاض الدم اللابيضاضي.

٥- مرحلة التعافي من حالات التثبيط النقوي recovery from myelosuppression: قد ترافق مرحلة التعافي من حالات التثبيط النقوي لأي سبب كان (دوائي أو خمجي أو التعرض لمواد كيميائية) السيطرة العابرة للأرومات في النقي، الأمر الذي يجعل تفريقها عن الـ AML أمراً صعباً.

٦- خلل تنسج النقي myelodysplasia: يعتمد التفريق بين خلل تنسج النقي وبين الـ AML على تعداد الأرومات في النقي، فإذا كانت الأرومات النقوية < ٢٠٪ فالحالة خلل تنسج نقي مع زيادة الأرومات MDS؛ وإذا كانت الأرومات النقوية >٢٠٪ فالحالة هي AML (< ٣٠٪ أو > ٣٠٪، على التوالي، وفق معايير FAB، WHO).

الإنذار:

تقدر نسبة البقيا في مريض مصاب بالـ AML عمره أقل من ٦٥ سنة بنحو ٤٠٪. يزداد الإنذار سوءاً مع زيادة العمر وعند المصابين بالـ AML الثانوي.

يقسم المصابون بالـAML إلى ثلاث مجموعات إنذارية أساسية؛ اعتماداً على نتائج تحاليل الوراثة الخلوية:

١- مجموعة الإنذار الجيد:

- يؤلف مرضى هذه المجموعة ~ ٢٠٪ من مجمل مرضى الـAML تحت سن الـ ٦٠ سنة.
- نسبة تحقيقهم للهوادة التامة عالية (٨٥٪)، ونسبة النكس قليلة نسبياً (٣٠-٤٠٪).

٢- مجموعة الإنذار السيء:

- يبلغ مرضى هذه المجموعة ~ ١٥٪ من مجمل مرضى الـ AML الذين تتراوح أعمارهم من ١٥ حتى ٦٠ سنة.
- نسبة تحقيقهم للهوادة التامة منخفضة، مع ميل أكبر إلى النكس، ونسبة البقيا حتى ٥ سنوات أقل من ٢٠٪.
- لا يوجد حالياً علاج فعال لمرضى هذه المجموعة.
- وعلى نحو عام الإنذار سيئ في المرضى الذين تزيد أعمارهم على ٦٠ سنة، وتكون فيهم نسبة البقيا حتى ٥ سنوات

أقل من ١٠٪.

٣- مجموعة الإنذار المتوسط: أفراد هذه المجموعة إما أن يكونوا طبيعيي الصيغة الصبغية، وإما أن يحملوا شذوذات صبغية غير الشذوذات المذكورة في المجموعتين السابقتين.

المعالجة:

يجب البدء مباشرة بالعلاج لحظة تشخيص المرض خشية تزايد الكتلة الورمية اليومي.

يمكن تقسيم علاج الابيضاض النقوي الحاد AML إلى طورين: طور تحقيق الاستجابة وطور متابعة الاستجابة.

١- طور تحقيق الاستجابة: تتضمن المعالجة التقليدية الأولية الهجومية:

أ- anthracycline: idarubicin و daunorubicin وmitoxantrone.

ب- cytosine arabinoside (Ara-c و Cytosar أو idarubicin).

يسمى البرنامج العلاجي المستخدم ٣+٧ (daunorubicin بجرعات يومية مدة ٣ أيام + جرعات cytarabine يومية مدة ٧ أيام). بهذا النظام العلاجي يمكن تحقيق الاستجابة التامة عند نحو ٧٠-٨٠٪ من المرضى بأعمار < ٦٠ سنة، وعند نحو ٥٠٪ من المرضى الأكبر عمراً.

ويجب متابعة العلاج في المرحلة اللاحقة بعد تحقيق الاستجابة بهدف تجنب النكس.

الغاية من العلاج في هذه المرحلة هي تثبيط نقي العظم تثبيطاً تاماً وقتل كل خلاياه وتحقيق الاستجابة العلاجية التامة أو الهدأة التامة complete remission.

٢- طور متابعة الاستجابة: قد تكون تراكيز الجرعات الدوائية الكيميائية المستخدمة في برامج المتابعة العلاجية المتبعة متفاوتة الشدة من حيث المعايير للمحافظة على الاستجابة أو لتعزيز الاستجابة؛ أو مكثفة.

كما أن زراعة النقي الخيفي allogenic أو زراعة النقي الذاتي مع جرعات عالية من الأدوية الكيميائية تعد من ضمن البرنامج العلاجي الهادف إلى متابعة الاستجابة المحققة.

ويتعلق اختيار الطريقة العلاجية بحالة كل مريض، فالإنذار يحدد نتيجة التحاليل الوراثية للخلايا المأخوذة من نقي العظم، إضافة إلى معايير أخرى تتعلق بحالة المريض، ووجود متبرع ملائم نسيجياً.

● **العلاج الكيميائي:** البرنامج العلاجي التقليدي المستخدم عند المرضى صغيري السن هو جرعات عالية من cytosine arabinoside ($2\text{-}3\ g/m^2$/ 12h. d1 ,d3, d5) تكرر أربعة أشواط بفاصل ٦ أسابيع.

والجرعة المعيارية من (cytarabine +Anthracycline) شائعة الاستخدام عند المرضى الأكبر سناً.

● **زرع نقي عظم خيفي (مغاير) allogeneic bone marrow transplant:** زرع النقي الغيري في أثناء فترة الاستجابة هو العلاج الأكثر فعالية المتوافر حالياً للتقليل من نسبة النكس في الـ AML، يطبق على نحو عام عند مرضى الـ AML صغار السن والمعدودين من أصحاب الخطورة العالية للنكس. أما كبار السن فلا يجرى لهم زرع النقي بسبب عدم التحمل .

● **زرع نقي العظم الذاتي autologous bone marrow transplant:** يمكن استخلاص الخلايا المولدة للدم الجائلة في الدوران المحيطي بعد أن يحقق المريض استجابة تامة للعلاج، ويمكن أن يعاد زرعها بعد مرحلة الاستجابة أو يتم حفظها واستخدامها إذا حدث النكس.

كما يستخدم الزرع الذاتي عند المرضى الذين لا يتوافر لهم المتبرع الملائم. وإن نسبة الإمراضية والوفيات الناتجة من عمليات الزرع الذاتي أقل مما هي علية في عمليات الزرع المغاير؛ لكن نسبة النكس أعلى.

معالجة الابيضاض الحاد AML (M3):

١- إحداث الهوادة induction therapy: ميزة الابيضاض الحاد بالسليفات النقوية M3 هي وجود إزفاء على مستوى الصبغي T(15-17).

قد تسبب المعالجة بالـ ATRA متلازمة خاصة (اضطراب الضغط الشرياني والقصور التنفسي وانصباب التأمور وانصباب الجنب والترفع الحروري) خلال الأيام العشرة الأولى من إعطائه. لذلك يعطى معه dexamethasone لتجنب هذه المضاعفات.

نسبة استجابة AML-M3 لـ ATRA ممتازة إذا نجا المريض من الـ DIC.

كما يعطى الـ anthtracycline في الأيام الأولى من العلاج للتخفيف من ارتفاع الكريات البيض.

٢- العلاج الداعم: يطبق ثلاث جرعات كيميائية بفاصل شهري:

- idarubicin ± Ara-c.
- mitoxantron2 ± Ara-c.
- idarubicin ± Ara-c.

ويمكن أن يشترك والـ ATRA مدة أسبوعين. يستمر إعطاء العلاج الداعم مدة سنتين.

آفات الكريات البيض الخبيثة

ابيضاضات الدم المزمنة

زياد عبد الهادي

أولاً- ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن chronic lymphocytic leukemia (CLL):

ينشأ الابيضاض اللمفاوي المزمن عن خلايا لمفاوية بائية؛ وهي تتلقى من جهة مؤشرات خارجية تساعدها على الاستمرار في الحياة فترة أطول، ويعوض عنها تكاثر سليفاتها precursors حين تخضع للموت الخلوي المبرمج apoptosis من جهة أخرى.

نسبة حدوث المرض عالمياً من ٥,٠-٥,٥ لـ ١٠٠,٠٠٠ نسمة في السنة، وهي تمثل أكثر حالات ابيضاضات الدم حدوثاً وفق الإحصائيات الغربية.

متوسط عمر المصابين ٦٥ سنة، ويبدأ المرض في ٢٠٪ من المرضى قبل عمر الـ ٥٥ سنة.

الأعراض والعلامات السريرية:

يشخص المرض في ٢٥٪ من الحالات مصادفة في أثناء فحص الدم المنوالي من دون وجود أعراض أو علامات سريرية.

وقد ترتفع الحرارة (أكثر من ٣٨ درجة) وتستمر أكثر من أسبوعين من دون وجود بؤرة خمجية صريحة، يرافقها أحياناً تعرق ليلي غزير ووهن وفقد الشهية ونقص الوزن أكثر من ١٠٪ من وزن الجسم.

يراجع معظم المرضى لوجود ضخامات عقدية أو على نحو نادر جداً لوجود بعض المضاعفات المناعية لفقر الدم الانحلالي أو نقص الصفيحات المناعي، وقد تكون الضخامات معممة أو موضعة إلا أنها غالباً ثنائية الجانب وغير مؤلمة وقد تبلغ حجوماً كبيرة. وتشاهد ضخامة الطحال في ٢٥-٥٥٪ من الحالات وضخامة الكبد في ٢٥٪ منها.

الموجودات المخبرية:

في الدم المحيطي:

- **زيادة العدد المطلق للمفاويات** الذي يتجاوز ٥٠٠٠ لمفاوية وحيدة النسيلة، وتكون مورفولوجياً طبيعية.
- **نقص العدلات:** الصفيحات طبيعية أو منخفضة العدد (علامات فقر دم)، وسبب فقر الدم هنا هو ارتشاح النقي أو الضخامة الطحالية أو مناعية ذاتية.
- **نقص الغلوبولينات المناعية** في ٧٥٪ من الحالات ما يؤهب لحدوث الأخماج (ذوات الرئة والسل والمبيضات).

بزل النقي: زيادة نسبة اللمفاويات أكثر من ٣٠٪.

خزعة العظم يأخذ الارتشاح اللمفي احد الأشكال التالية:

× خلالي يشاهد في نحو ٣٣٪ من الحالات.

× عقيدي في ١٠٪ من الحالات.

× مختلط عقيدي في ٢٥٪ من الحالات.

× منتشر في ٢٥٪ من الحالات.

مع أن متوسط الحياة بهذا المرض هو ١٠ سنوات فإن السيرة السريرية للمرض وإنذاره تختلف كثيراً بين مجموعات المرضى. فبعض المرضى لا يحتاجون إلى المعالجة إطلاقاً والحياة المتوقعة لديهم قد تكون كما في الأشخاص الطبيعيين بالعمر نفسه، في حين يكون الإنذار في آخرين سيئاً ويحتاجون إلى العلاج بوقت مبكر. وهناك اليوم مقاييس مهمة تساعد على تصنيف هؤلاء المرضى من الناحية الإنذارية على نحو جيد وتوفير العلاج المناسب مع احتمال القضاء على النسيلة الخبيثة.

التشخيص:

أمكن مع ظهور التنميط المناعي immunophenotyping في السنوات الماضية التفريق بين هذا المرض وبين الأمراض اللمفاوية المشابهة ووضع التشخيص بدقة.

يشمل التشخيص التفريقي الأمراض التالية:

١- لمفوما لا هودجكن صغيرة الخلايا small cell non Hodgkin lymphoma (NHL).

٢- اللمفوما بالخلايا اللمفية البلازمية lymphoplasmocytic.

٣- الابيضاض بالخلايا المشعرة hairy cell leukemia.

٤- داء والدنستروم Waldenstrom.

٥- اللمفوما بالخلايا ذات المعطف mantel cell lymphoma.

٦- لمفوما الفطار الفطرانيmycosis fungoides .

٧- الابيضاض اللمفي المزمن بالسليفات اللمفية.

التصنيف السريري:

١- تصنيف Beinet:

أ- إصابة **أقل** من ثلاث مناطق عقدية.

ب- إصابة **أكثر** من ثلاث مناطق عقدية.

جـ- نقص الخضاب أقل من ١٠غ ونقص الصفيحات أقل

من ١٠٠,٠٠٠.

٢- تصنيف راي Rai:

● **المرحلة 0** زيادة عدد اللمفاويات فقط.

● **المرحلة I** زيادة اللمفاويات مع ضخامة عقدية.

● **المرحلة II** زيادة اللمفاويات مع ضخامة طحالية أو كبدية أو كليهما معاً، مع ضخامات عقدية أو من دونها.

● **المرحلة III** زيادة اللمفاويات مع فقر دم.

● **المرحلة IV** زيادة اللمفاويات مع نقص صفيحات مع فقر دم وضخامات عقدية أو من دون ذلك.

التنميط المناعي: يشاهد في الابيضاض اللمفاوي المزمن إيجابية واضحة في: CD5، 20، 27 23، CD52، وإيجابية متغيرة في CD38 وخفيفة في CD22، مع سلبية CD10، CD107، CD79.

ملاحظات وبائية: أكدت دراسة وبائية واسعة زيادة خطر الإصابة في أقارب المصابين بابيضاض الدم اللمفاوي المزمن والآفات اللمفاوية التكاثرية الأخرى. وتكون التبدلات البيولوجية متطابقة بين الحالات العائلية والإصابات الفرادية sporadic من الـ CLL.

البيولوجيا الجزيئية بالـ CLL وعلاقتها بإنذار المرض:

١- **طفرة** بجين الغلوبولين المناعي للسلسلة الثقيلة المختلفة **IgVHmut**: يتمتع المرضى المصابون بهذه الطفرة بمتوسط عمر أطول من غيرهم؛ ولذا فاستعمال هذا التبدل مفيد كعامل إنذاري.

٢- التعبير عن **CD38**: وجود CD 38 expression مرتفع أكثر من ٣٠٪ على خلايا الـ CLL يعد مؤشراً إنذارياً سيئاً.

٣- التنميط المناعي والتلوين المناعي الخلوي يؤكد القيمة الإنذارية المهمة لدراسة **ZAP-70**: zeta chain- associated protein kinase-70 بوساطة الـ 70.

وتبين من ذلك أن دراسة العوامل الثلاثة السابقة (IGVHmutوCD38 والـ ZAP-70) معاً توفر معلومات إنذارية يكمل بعضها بعضاً.

الوبائيات الخلوية:

١- **وجود خبن 17p deletion**: يعبر عن إنذار سيئ واستجابة ضعيفة للمعالجة، ومعظم هؤلاء المرضى لديهم طفرة بالـ P53.

٢- **تثلث في trisomy 12 /- 119q-/ 13q-** وهو من أكثر التبدلات حدوثاً. والمركبات الكروموزومية المتبدلة تدل على سوء الإنذار.

٣- **ارتفاع الكريات البيض اللمفاوية البائية** - وحيدة النسيلة monoclonal B- cell lymphocytosis (MBL).

يبلغ تعداد الخلايا اللمفاوية المطلق دون حد الـ ٥٠٠٠/ميكرول. وهي خلايا بائية وحيدة النسيلة تشاهد في نحو ٥-١٢٪ من مجموع السكان يتحول منهم ١٪ فقط إلى حالة CLL. وما زال الجدل قائماً حول ما إذا كانت هذه الحالة تعد حالة ما قبل الابيضاض اللمفاوي المزمن preleukemic.

الاضطرابات المناعية الذاتية: انحلال الدم المناعي الذاتي شائع في الـ CLL، ولكن الأسباب المؤهبة غير معروفة جيداً. ولكنها كثيراً ما يرافقها ما يلي:

١- أخماج مزمنة تؤدي إلى تبدل دون الطفرة بجينات الـ 1GVH.

٢- تبدلات كروموزومية ذات خطورة عالية أو متوسطة مثلاً: -17q-،11q أو trisomy 12 وقيم أعلى من الـ CD38.

٣- وهي أكثر حدوثاً في الإناث من حدوثها في الذكور.

يتحول نحو ١٥٪ من الحالات إلى اللمفومات العالية الدرجة (متلازمة رختر Richter syndrome) الأكثر خبثاً. وقد يكون للخمج بالـ EBV شأن في ذلك.

وتصبح فترة الحياة المتوقعة بعد تشخيص هذا التطور أقل من ١٢ شهراً.

والدراسات ما زالت مستمرة لتحديد الأسباب المؤهبة له.

الإنذار: انظر الجدول (١).

ملاحظة: لتصوير البطن والحوض تصويراً مقطعياً محوسباً CT حين التشخيص وفي المتابعة أهمية بتأثيره في مرحلة المرض وتطوره.

خطط المعالجة:

١- **المعالجات التقليدية:** كان الكلورامبوسيل chlorambucil حتى مطلع الثمانينيات العلاج الأساسي الوحيد للمرض، وأضيف لاحقاً الفلودارابين fludarabine (Flu) لمعالجة المرضى المعالجين سابقاً والمشخصين حديثاً. وبالمقارنة بالمعالجات بالعوامل المؤلكلة alkylating agents بدا أكثر فاعلية في إنقاص حجم الورم debulking activity وارتفاع نسبة الاستجابة التامة وإيقاف تطور المرض ولكنه لا يؤثر في مدة البقيا overall survival (OS).

ثم أشرك استعمال الفلودارابين والسيكلوفوسفاميد، وتبين بمقارنة فعلهما معاً بفعل الفلودارابين وحده أن نسبة الاستجابة التامة (CR) كانت أعلى حين استعمالهما معاً، وكذلك نسبة توقف تطور المرض. وأدى إعطاء مجموعة أدوية مؤلفة من الفلودارابين + سيكلوفوسفاميد + ميتوكسانترون في معالجة الحالات الناكسة والمعندة نتائج واعدة.

تصنيف «راي» Rai staging	احتمال عدم الحاجة إلى المعالجة	فترة الحياة المتوقعة بالأشهر
المرحلة عند التشخيص (:Rai راي):		
١- ازدياد تعداد البيض فقط، العدد المطلق (فوق الـ ٥٠٠٠)	في ٥٩٪	١٥٠ شهراً
٢- ضخامة عقد لمفاوية	في ٢١٪	١٠١ شهراً
٣- ضخامة طحال/ كبد ± عقد لمفاوية	٠٪	٧١ شهراً
٤- فقر دم - خضاب دون ١١غ ± ضخامة حشوية أو عقدية	٠٪	١٩ شهراً
٥- فقر دم مع نقص صفيحات دون ١٠٠ ألف	٠٪	١٩ شهراً
الجدول (١)		

٢- الأجسام الضدية وحيدة النسيلة:

أ- anti CD20 - rituximab (a): حين استعمل هذا الدواء بمفرده كانت فاعليته محدودة بالـ (CLL) وغير كافية، ولكنه حين اشترك والفلودارابين (Flu) كانت النتائج أفضل مع تحسن مدة البقيا في بعض الدراسات.

وأدى **استعمال** rituximab مع السيكلوفوسفاميد والفلودارابين إلى النتائج التالية: استجابة تامة بنسبة ٧٠٪ مع عودة اختبار الانسياب الخلوي flow cytometry للحد الطبيعي في معظم المعالجين.

وقد أثبتت هذه المشاركة الدوائية فعاليتها حتى في المرضى المعندين والناكسين واستجابة جزيئية بنسبة ٣٢٪.

ب- alemtuzumab: أكثر فاعلية من الدواء السابق إذا استعمل منفرداً، ونتائجه جيدة في المرضى ذوي الإنذار السيئ المعندين على الـ Flu والمرضى حاملي خلايا إيجابية الـ CD52، وفي المرضى غير المعالجين سابقاً.

البقايا الزهيدة من المرض minimal residual disease (MRD):

يمكن بالمعالجة الكيميائية المشاركة والمعالجة المناعية الوصول إلى نسبة عالية من الاستجابة السريرية: ٦٠-٧٠٪، ولكن من الممكن بالطرق المخبرية الحديثة - كالانسياب الخلوي والـ PCR - كشف بقايا زهيدة من المرض.

وتدرس الآن نتائج استعمال دواء الـ alemtuzumab في محاولة لتحسين نتائج معالجة المصابين بالـ CLL المستجيبين للمعالجة الأولية بالمقاييس الجزيئية مع إطالة فترة الهجوع وذلك على الرغم من المضاعفات الخمجية المرافقة لهذه الطريقة.

زرع الخلايا الجذعية stem cell transplantation (SCT):

لا يؤدي زرع الخلايا الجذعية الذاتي autologous إلى الشفاء التام حتى الآن بالرغم من أن نسبة الاستجابة التامة بهذه الطريقة أعلى من (٧٤٪) إذا أجريت بعد العلاج الكيميائي المبدئي مباشرة، وأن نسبة الوفيات المحدثة بالعلاج مقبولة وزهيدة (٥,١- ٥٪).

أما زرع الخلايا الجذعية الغيري allogeneic فقد تحدث فيه الاستجابة تامة (هجوع تام) في المصابين مع الإنذار السيئ كالمعندين على الـ فلودارابين. ولكن هذه الطريقة ترافقها نسبة عالية من الوفيات بسبب السمية العلاجية بما فيها حالة الطعم ضد جسم المريض graft- versus- host (GVH)، وسمية المعالجة التحضيرية.

ثانياً- ابيضاض الدم النقوي المزمن chronic myeloid leukemia (CML):

مقدمة تاريخية:

اكتشف صبغي فيلادلفيا عام ١٩٦٠، وفي عام ١٩٧٣ تبين أنه ناجم عن إزفاء translocation أجزاء صبغية بين الصبغي ٩ و٢٢. وفي عام ١٩٨٠ حددت منطقة الانفكاك الكروموزومي break point بصبغي فيلادلفيا، ثم أمكن بسرعة تعرف خلايا الـ CML الجين المكتسب acquired BCR- fusion gene الذي يعبر عن نفسه ببروتين مع زيادة فاعلية للـ tyrosine kinase.

البيولوجيا الجزيئية:

يتشكل صبغي فيلادلفيا نتيجة تبادل أجزاء صبغية reciprocal translocation بين الأذرع الطويلة للصبغي ٩ و٢٢. هذا التبادل الصبغي قد يوجد أيضاً بأنماط أخرى من الابيضاضات وتحديداً في نحو ٣٠٪ من حالات ابيضاض

الدم اللمفاوي الحاد (ALL) في البالغين وفي حالات متفرقة من الخباثات الدموية، ولكن ليس في حالات ورمية أخرى خارج دموية.

المظاهر السريرية:

نسبة الحدوث عالمياً ١-١,٥ حالة لكل ١٠٠,٠٠٠ شخص في السنة لـ CML المتميز بوجود صبغي فيلادلفيا Ph++e، ومع أن التبدلات الجزيئية متماثلة في جميع الحالات تبقى أعراض المرض وتطوره ومسيرته السريرية غير متماثلة.

يمر المرض بعدة مراحل:

١- **المرحلة المزمنة chronic phase(CP)** يموت نحو ٢٠٪ من المرضى في المرحلة المزمنة لأسباب غير متعلقة بالابيضاض.

٢- يتحول المرض فيما بعد **لأحد التبدلين التاليين أو لكليهما:**

- **المرحلة المتسارعة** accelerated phase.
- **التحول الأرومي:** blast transformation (BT).

يراوح متوسط العمر حين التشخيص بين ٥٥ و٦٠ سنة. وتظهر ١٠٪ من الحالات بعمر دون الـ ٢٠، وإصابة الذكور أكثر من إصابة الإناث بنسبة ١,٣/١.

الأعراض والعلامات:

١- **الوهن:** من الأعراض الشائعة، يحدث في ٦٠٪ من المرضى. وهو يتعلق بعمر المريض.

٢- **الأعراض الناجمة عن ضخامة الأحشاء:** يشكو ٣٠٪ من المرضى أعراضاً بطنية مختلفة. ولا يمثل هذا طبعاً نسبة حدوث ضخامات الأحشاء غير العرضية، فضخامة الطحال تلاحظ في أكثر من ٧٠٪ من المرضى وأكثر من نصف هؤلاء المرضى تكون الضخامة الطحالية مجسوسة بقدر ١٠سم تحت الحافة الضلعية، في حين تعد ضخامة الكبد من العلامات القليلة الحدوث.

٣- **الميل إلى النزف:** يلاحظ في ٢٠٪ من المرضى ولاسيما الفرفريات، علماً أن تعداد الصفيحات دون ٥٠ ألف قليل الحدوث (دون ١٪)، وتفسر الظواهر النزفية باضطراب وظائف الصفيحات كما في جميع أنماط الأمراض التكاثرية بالنقي (MPDs) وتعزى إلى نقص محتويات الصفيحات من مادة الـ serotonin والـ adenine nucleotides.

وعلى النقيض من ذلك فإن ارتفاع عدد الصفيحات الشائع الحدوث بالـ CML نادراً ما يؤدي إلى مضاعفات خثرية نموذجية (دماغية أو قلبية)، وقد تكون بعض المضاعفات الوعائية ناجمة عن ارتفاع الكريات البيض الشديد في بعض المرضى وزيادة لزوجة الدم. ويُذكر منها: الانتعاظ المؤلم priapism في ٣٪ من المرضى الذكور والنخرة الجافة في رأس الفخذ واعتلال شبكية العين leukocytic retinopathy، والتدبير السريع لهذه المضاعفات هو سحب الكريات البيض بالفصادة leukapheresis.

التشخيص:

قد يكون المرض غير عرضي ويشخص اتفاقاً **عن طريق التحاليل الدموية:**

ملاحظات مخبرية:

١- **التعداد** يجب أن يدعم بإجراء الصيغة الدموية يدوياً، وتؤخذ نسبة الأرومات blast والحمضات والأسسات من ٣٠٠ كرية لأن التعداد الآلي لا يعطي صيغة دموية دقيقة. ويكون تعداد البيض عادة بين ١٠٠ إلى ١٥٠ ألفاً. غالبيتها من النقويات myelocytes والمعتدلات segmented، وتكون الأرومات بحدود ٢٪ أو دون ذلك. وتلاحظ زيادة الأسسات دائماً إذا بحث عنها بدقة، وكثيراً ما ترتفع الحمضات.

أ- عدد الصفيحات غالباً **طبيعي أو زائد**، ونقص الصفيحات نادراً ما يحدث في المرحلة المزمنة. وبما أن بعض الحالات قد تبدأ بارتفاع الصفيحات أولاً لذا يجب دائماً البحث عن BCR-ABL fusion gene في المرضى حين يكون تعداد الصفيحات مرتفعاً بحالة تنشؤ نقوي (MPD)، النواءات بالنقي عادة صغيرة.

ب- **الأرومات** عادة دون ١٠٪ وغالباً دون ٥٪ في نقي العظام، وفي خزعة العظم قد تظهر درجة من التليف (بزيادة كمية الألياف الشبكية reticulin fibers)، وغالباً ما يرافق ذلك زيادة النواءات ودرجة من ضخامة الطحال.

٢- الكشف عن **صبغي فيلادلفيا.**

الإنذار:

يعتمد على حجم الطحال، والعمر، ونسبة الأرومات في الدم المحيطي، وتعداد الصفيحات، وللأخير قيمة حين يصل المستوى إلى ٧٠٠ ألف وما فوق.

متوسط الحياة للمجموعة ذات الإنذار الجيد ٦٠ شهراً تقريباً أي ضعف ما في الإنذار السيئ ٣٢ شهراً. وينطبق هذا النظام خاصة على المعالجات القديمة (هيدروكسي يوريا، بسلفان). ولكن ظهور الانترفرون أدى إلى تحسن نسب البقيا مدة خمس سنوات بمقدار ١٥٪. (من ٤١,٨٪ إلى ٥٦,٨٪). وأهم عامل إنذاري برز باستعمال الانترفرون هو الاستجابة الجينية cytogenetic باستعماله التي أصبحت بنسبة ١١-٢١٪.

- أدى اكتشاف الـ Imatinib الذي يُعطى بمقدار ٤٠٠ ملغ/يوم في الحالات المزمنة (CP) إلى استجابة جينية تامة complete cytogenetic response تصل إلى ٧٥٪ حين يستعمل الخط العلاجي الأول، وتصل الاستجابة الجينية إلى ٦٠٪ في المرضى الذين لم يستجيبوا للمعالجة بالانترفرون.

والعامل الإنذاري المهم والرئيس الآن بعد استعمال الـ imatinib هو عمق الاستجابة الجينية ونوعيتها. وفقدت العوامل الإنذارية القديمة كثيراً من أهميتها كالعمر المتقدم مثلاً الذي فقد الكثير من أهميته بوصفه عاملاً في الإنذار عند المسنين.

ومع تثبيط النقي الملحوظ بنسبة بين ٣٥ و٤٥٪ من الحالات التي استعمل فيها الـ imatinib بالجرعة المتعارف عليها - ولاسيما حين يستعمل بمرحلة متأخرة من مراحل المرض - فإنه يبقى أقل سمية بكثير من الانترفرون ويوفر نوعية حياة أفضل.

ونسبة التأثيرات الجلدية الجانبية للـ imatinib بين ٧ و٢١٪، وتراوح بين الحكة ونقص التصبغ والتهاب الجلد، وبين أشكال شديدة تشمل متلازمة Steven-Johnson.

المرحلة المتسارعة (AP):

يمكن الشك ببدء التحول إلى مرحلة التسارع حين يتزايد عدد الكريات البيض رغم المعالجة ولاسيما بوجود أكثر من ٥٪ من الأرومات، أو ازدياد تعداد الصفيحات، أو تطور نحو فقر الدم وزيادة حجم الطحال ولكن لا يوجد تعريف متفق عليه.

وقد حدد Kantarjian et al. عام ١٩٨٨ الصفات الآتية لهذه المرحلة:

- تطور جيني نسيلي clonal cytogenetic evolution.
- ازدياد نسبة الأرومات فوق ١٥٪، والأسسات basophiles فوق ٢٠٪. أو الأرومات وسليفات الخلايا النقوية promyelocytes معاً فوق ٣٠٪.
- نقص الصفيحات دون ١٠٠ ألف أو ازدياد عددها الشديد (فوق ٢ مليون).
- والحد الفاصل عن الهجمة الحادة هو: نسبة الأرومات فوق ٢٠-٣٠٪ بحسب النظام المعتمد.

متوسط الحياة بعد التطور للصفحة المتسارعة نحو ٢٠ شهراً. ويتحول غالبية المرضى للمرحلة الحادة (الأرومية) BT، ولكن نحو ٢٥٪ منهم يموتون وهم في المرحلة المتسارعة AP.

التطور النسيلي clonal evolution (CE): تحدث التبدلات المعتادة في ٣٠-٥٠٪ قبل حدوث الهجمة الحادة BT trisomy 8, double Ph. isochromosoe 17q.، ومتوسط الحياة بعد ظهور التبدلات الكروموزومية نحو ١٩ شهراً.

ويعتمد كشف هذه التبدلات الصبغية على عينات من بزل النقي وليس عينات من الدم المحيطي ولاسيما أنه يمكن كشفها بخلايا يكون فيها صبغي فيلادلفيا سلبياً. وتنصح كثير من المراكز بإجراء تحليل خلوي جيني سنوياً.

أهمية متابعة الوضع الخلوي الجيني هو إمكان المداخلة المبكرة بجرعة عالية من الـ imatinib أو المركبات الأحدث من مثبطات الكيناز KIs بكشف ازدياد مستوى نتاج BCR-ABL في مرضى سبق أن استجابوا استجابة تامة من الناحية الجينية الخلوية (مستوى الجينات الخلوية) قبل ظهور ظواهر دموية أو سريرية لتطور حالة المرضى.

الهجمة الحادة أو الأرومية blast transformation (BT):

تعرف بوجود نسبة من الخلايا الأرومية تفوق ٣٠٪ في الدم المحيطي أو بنقي العظام، أو بوجود مرض أرومي blastic في الأنسجة خارج النقوية. أما في الهجمة الأرومية اللمفاوية فيكتفى بنسبة فوق ٢٠٪.

يبدي غالبية المرضى المصابين بالهجمة الأرومية ظواهر تبدل في الجينات الخلوية، trisomy8، (tph)، isochromosome 17q. ويشاهد isochro.17q خاصة في الهجمة النقوية الحادة، وتشكل هذه الهجمة ٧٠-٧٥٪ من الهجمات الأرومية، وتشكل الهجمة اللمفاوية نسبة ٢٥-٣٠٪.

سريرياً: تظهر خزعة العظم والنقي درجة من التليف المتزايد مع أعراض عامة تشمل فقر الدم، والألم العظمي وضخامة الطحال المتزايدة.

تنشأ الهجمة الأرومية اللمفاوية عادة من طلائع اللمفاويات البائية precursor B، ولكنها تنشأ أحياناً من الـ (السلسة التائية) T. cell lineage.

واستجابة الهجمة اللمفاوية للعلاج أعلى من استجابة الهجمة النقوية (٤٢٪ مقابل ٣١٪)، ومتوسط بقيا أطول (١١ شهراً مقابل ٧ أشهر).

وعلى نحو عام يكون الإنذار سيئاً حين وجود تبدلات بالجينات الخلوية ونسبة تفوق ٥٠٪ من الأرومات.

المعالجة: بقيت المعالجة ملطفة فقط خلال معظم القرن الماضي، وكان على رأس الأدوية المستعملة حينئذ دواء Busulfan.

ثم بدأ استعمال بعض الأدوية الجديدة:

١- الهيدريا hydroxyurea: يعطى بمقدار ١-٦غ يومياً

بحسب تعداد الكريات البيض، وحين انخفاض التعداد إلى ٢٠,٠٠٠ تخفض الجرعة إلى ١-٢غ يومياً مع الحفاظ على تعداد الكريات البيض من ٣٠٠٠-١٠,٠٠٠.

٢- الانترفرون alpha. interferon (intron-A): يعطى بجرعة يومية ٣-٥ مليون وحدة تحت الجلد خمسة أيام أسبوعياً، وتخفض الجرعة إلى ١-٢ مليون مرة واحدة أسبوعياً حين الاستجابة، وتشاهد الهوادة الدموية في ٧٥٪ من الحالات. أما الهوادة الصبغية فتشاهد في ١-٢٪ من الحالات.

٣- imatinib mesylate: يعطى بمقدار ٤٠٠ ملغ يومياً وقد ترفع إلى ٦٠٠-٨٠٠ ملغ.

الفوائد العلاجية: تأكدت بدراسة IRIS: phIII العالمية: المقارنة بين الـ imatinib والانترفرون - cytarabine تفوق فائدة الـ imatinib ٤٠٠ملغ/يوم على الانترفرون/cytarabine معاً.

- كانت نسبة الاستجابة الدموية وبالجينات الخلوية ٩٧ و٨٧٪ على التوالي وهي أكبر بكثير من الانترفرون/.cytarab (٦٩٪ و٢٢٪ على التوالي).

وتبين بالمراقبة والمتابعة مدة ٦٠ شهراً استمرار الاستجابة الدموية التامة complete hematologic response (CHR) بنسبة ٩٨٪ والاستجابة بالجينات الخلوية على نحو تام CCyR بنسبة ٨٧٪ واستجابة تامة + جزئية بنسبة ٩٢٪ للجينات الخلوية major cytog. resp. (MCyR). وبالواقع إن أحد أهم المقاييس الإنذارية الجيدة هو وجود MCR بعد ١٢ شهراً من العلاج.

يتبين مما تقدم أن الـ imatinib متفوق على الـ IFN بنسبة الاستجابة ونسبة البقيا في المصابين بالـ CML الذين هم بالصفحة المزمنة CP. مع ملاحظة أن البينات العلمية تدل على أن الخلايا النائمة (أو الهادئة) غير المنقسمة من الخلايا الجذعية لا تستجيب للـ imatinib، وقد تؤدي إلى النكس بعد إيقاف الدواء.

التأثيرات الجانبية للدواء: هي إجمالاً خفيفة إلى متوسطة الدرجة، أكثرها حدوثاً الغثيان والقياء والوذمة والمعص العضلي إضافة إلى تثبيط النقي. تتوضع الوذمة غالباً حول العينين أو في الأطراف السفلية وتعالج بالمدرات.

أما تثبيط النقي فيتجلى بنقص البيض من الدرجة الثالثة في ١١٪ ومن الدرجة الرابعة في ٢٪ من المرضى، ونقص الصفيحات في الدرجة ٣ في ٦,٩٪ والدرجة الرابعة في ١٪.

نسبة الأخماج المرافقة لنقص البيض أقل بكثير مما يحدث في المعالجات الكيميائية.

المقادير العلاجية للـ imatinib:

أ- في الحالات المزمنة CP - الجرعة ٤٠٠ ملغ/يوم.

ب- في الحالات المتسارعة AP - المقدار العلاجي ٦٠٠ ملغ/يوم.

ج- يرفع المقدار العلاجي من ٤٠٠ ملغ/يوم إلى ٦٠٠ ملغ/يوم في الحالات التالية:

عدم حدوث استجابة دموية كاملة بعد ٣ أشهر من المعالجة CHR، أو عدم حدوث أي استجابة على مستوى الجينات الخلوية MCyR بعد ١٢ شهراً من العلاج.

الأدوية الجديدة:

- **Nilotinib** مثبط قوي للـ Bcr-Abl TK وقادر على تثبيط معظم الحالات المعندة على الـ imatinib، الاستجابة له سريعة ومتينة في الصفحة المزمنة من الحالات التي أصبحت معندة على الـ imatinib.

يعطى بمقدار يومي ٤٠٠ ملغ/مرتين باليوم (٨٠٠ ملغ/يوم).

ويتعرض نحو ٢٠٪ من المرضى باستعماله لنقص الصفيحات و١٣٪ لنقص البيض و٤٪ لفقر الدم و٢٪ لعدم تصنع النقي. وللدواء تأثيرات جانبية جلدية في ٣٣٪ من الحالات ولكن معظمها بدرجة خفيفة تأخذ شكل اندفاعات حمامية وحكة يمكن معالجتها بمراهم الكورتيزون.

- **Dasatinib** وهو أقوى من الـ imatinib بـ ٢٦٠ مرة في تثبيط Bcr-Abl، وقد تم اعتماده في علاج الحالات المعندة على الـimatinib.

٤- زراعة نقي العظام.

معايير استجابة المعالجة في CML:

الاستجابة الصبغية:

الاستجابة الدموية التامة: انخفاض عدد الكريات البيض إلى أقل من ١٠,٠٠٠ والصفيحات إلى أقل من ٤٥٠,٠٠٠ والخضاب أكثر من ١١غ مع غياب الخلايا الفتية وغياب الضخامة الطحالية والأعراض الجهازية.

١- استجابة صبغية تامة بسلبية صبغي فيلادلفيا.

٢- استجابة صبغية جيدة (إيجابية صبغي فيلادلفيا ٣٤-٥١٪).

٣- استجابة **صغرى** (إيجابية صبغي فيلادلفيا نسبة ٣٥-٤٠٪).

ثالثاً- ابيضاض الدم النقوي - وحيد النواة chronic myelomonocytic leukemia (CMML):

هو متلازمة تجمع بين خلل التنسج myelodysplatic

syndrome (MDS) والـتـكـاثـر الـنـقـوي (MDS/MPD) myeloproliferative disease(MPD)، وغالبية المرضى بالـ CMML لديهم مظاهر خلل تنسج ثلاثي السلاسل trilineage.

تعريف الـ FAB للـ CMML: صُنِّفت الـ CMML أحد أنماط خلل تنسج النقي MDS. **وثوابت التشخيص بحسب الـ FAB:**

١- العدد المطلق لوحيدات النوى في الدم المحيطي: ١٠٠٠ بالمم[٣].

٢- أرومات أقل من ٥٪ في الدم المحيطي وأقل من ٢٠٪ في نقي العظام.

٣- غياب عصيات أور Auer rods.

تعريف الـ WHO الجديد: تصنف CMML بما فيها CMML في الأطفال juvenile مع حالات CML غير النموذجية أو سلبية الـ BCR BCR-negative بزمرة جديدة هيMDS / MPD.

سريرياً: يتظاهر المرض في أغلب المرضى بـ:

١- ضخامة طحالية، وضخامة كبدية، وضخامة عقدية.

٢- ارتشاح في الأنسجة الرخوة المختلفة.

٣- انصبابات مصلية: جنبية، وتأمورية، وفي الأغشية المصلية synovial للمفاصل، وانصباب بطني (حبن).

دموياً: مظاهر عدة مختلفة:

١- ارتفاع عدد الوحيدات في الدوران.

٢- نقص كريات الدم cytopenia في بعض المرضى نقصاً شاملاً مع خلل تنسج واضح.

٣- حدوث ظواهر تكاثر نقوي بالدرجة الأولى.

وللمرض صنفان منفصلان: النمط التكاثري الذي يتميز بتعداد كريات بيض فوق ١٢٠٠٠مم[٣]، وترافقه ضخامات حشوية وأعراض عامة. والنمط غير التكاثري الذي يتميز بنقص تعداد البيض مع زيادة الخلايا الوحيدة النوى زيادة نسبية relative monocytosis. وتحدث هنا مضاعفات لنقص تعداد كريات الدم المختلفة تهيمن على الصورة السريرية للمرض.

الإنذار في نمطي الـ CMML متشابه، ومتوسط الحياة نحو ١٩ شهراً. ويجب متابعة العدد المطلق للأرومات في النقي بصفته عاملاً إنذارياً مهماً ورئيسياً.

التبدلات الجزيئية:

١- **إزفاء صبغي متوازن** balanced translocation **T(5; 12)** **(q33, p13)** عادة في النمط التكاثري.

٢- **t(5; 10), t(5; 14), t(5; 7)**.

وقد أدى فهم هذه التبدلات إلى معالجة حديثة بمثبطات إنزيم التيروزين كاينيز وتحديداً الـ imatinib mesylate مع فاعلية كبيرة واستجابة متينة.

آفات الكريات البيض الخبيثة

اضطرابات النقي التكاثرية

تليف النقي مجهول السبب

هالة فوزي حديش

تليف النقي مجهول السبب idiopathic myelofibrosis (IMF)أحد الاضطرابات العديدة الواسعة الحدوث في السلسلة النقوية وصفه هوك Heuck أول مرة عام ١٨٧٩، وهو من الأمراض الخبيثة النادرة التي تشتق من خلية وحيدة ذات طاقات متعددة في السلسلة النقوية المكونة للدم. يصيب نحو ١ من ١٠٠ ألف شخص، ويتميز بحدوث: فقر دم، وكثرة معتدلات متوسط الشدة، وزيادة صفيحات وضخامة طحال. والميزات الأساسية الثابتة للطاخة الدم المحيطي وجود: طلائع أرومات حمر ونقوية، مع كريات حمر دمعية الشكل وصفيحات عرطلة. ويحوي النقي كثيراً من الألياف الشبكية وفي مرحلة متقدمة ألياف الكولاجين. وقد يتضاعف هذا المرض بارتفاع ضغط وريد الباب نتيجة لدفق الدم العالي من الطحال ونقص مرونة الأوعية الكبدية، واحتمال تشكل الأورام الدموية الليفية في أي نسيج تؤدي إلى أعراض انضغاط الأعضاء الحيوية. يتميز هذا المرض بأنه من أكثر أمراض النقي التكاثرية سوء إنذار وبعدم استجابته للعلاج.

تراوح البقيا من ٥-٧ سنوات ويتحول المرض في نحو ٢٠٪ من المرضى إلى ابيضاض نقوي حاد فيموتون خلال ٤-٦ أشهر.

قد يبقى المرض بطيء السير عدة سنوات أو أنه يتطور بسرعة بسبب تراجع تكون الدم أو تضخم الطحال الشديد أو يتحول إلى ابيضاض نقوي.

معايير منظمة الصحة العالمية في تشخيص تليف النقي مجهول السبب:

يجب أن توجد المعايير الثلاثة الكبيرة كاملة إضافة إلى وجود معيارين ثانويين:

المعايير الرئيسة:

١- تكاثر النواءات مع الألياف الشبكية أو الكولاجينية غير النموذجية، وحين غياب الألياف الشبكية يجب وجود تغيرات في النواءات ويجب أن تترافق مع فرط خلوية النقي وتكاثر المحببات وغالباً ما يكون مع ازدياد تكون الحمر (أي مرحلة ما قبل تليف النقي).

٢- عدم وجود معايير تشخيص كل من الأمراض التالية: الابيضاض النقوي المزمن وكثرة الكريات الحمر (احمرار الدم) وخلل تنسج النقي أو أي تنشؤ نقوي آخر.

٣- سيطرة كل من JAK2-V617F أو أي علامة نسيلية أخرى، أو عدم ثبوت دليل واضح على وجود تليف نقي ارتكاسي.

المعايير الثانوية:

١- وجود أرومات الحمر والبيض في الدم المحيطي.

٢- ارتفاع LDH (نازعة الهدروجين اللبنية).

٣- فقر الدم.

٤- تضخم الطحال.

العوامل المرضية:

١- **عوامل خارجية المنشأ:** يؤهب التعرض للبنزين أو جرعات عالية من الأشعة المؤينة لحدوث تليف نقي في نسبة قليلة جداً من المرضى.

٢- **الاضطراب الدموي النسيلي:** ينشأ المرض من تحول ورمي لخلية وحيدة مكونة للدم ذات قدرات متعددة.

٣- **الجينات الورمية oncogenes:** بينت دراسة المرضى وجود تبدلات جينية عند بعضهم ولاسيما الجين RAS وC-KIR وC-FMS والجين JAK-2 الذي يوجد على الذراع القصيرة للصبغي ٩.

اختلال وظيفة تكون الدم:

تكاثر النقي هو الشذوذ المسيطر الذي يحدث في السلسلة النقوية وسلسلة النواءات مما يؤدي إلى نقي مفرط الخلوية وزيادة تعداد البيض والصفيحات في الدم المحيطي زيادة خفيفة إلى متوسطة.

يتم تكون الدم غير الفعال أو قليل الخلوية بسبب تقوض الطلائع الباكرة للخلايا تقوضاً شديداً، كما قد يحدث أيضاً كعملية ممرضة مسيطرة في مراحل متأخرة مما يسبب نقص معتدلات أو نقص صفيحات أو نقصهما معاً.

يحدث فقر الدم بسبب:

١- نقص تكون الأرومات الحمر المشارك.

٢- قصر عمر الكريات الحمر.

٣- تأثير ضخامة الطحال في توزع الكريات الحمر في

الدوران إذ يكون انحلال الدم هو العامل المسيطر في بعض الحالات.

إن زيادة الصفيحات وشذوذ تشكل الصفيحات الشديد هو تقريباً المظهر الثابت للمرض، حتى في حالات تليف النقي الشديد يُلاحظ وجود تجمعات من النواءات تنتشر بين حزم الكولاجين. وتعود زيادة تكوين النواءات إلى تضاعف بمعدل خمس مرات للتعبير عن FKBP51 في النواءات في مرض تليف النقي. وتزداد مقاومة الجين للتحطيم الذاتي.

التنسج الليفي fibroplasia:

يوجد أربعة أنماط من الخمسة الكبرى للكولاجين في النقي الطبيعي: النمط I في العظم. النمط II في الأوعية الدموية، النمطان IV وV في الأغشية القاعدية. إن النمط III من الكولاجين هو الألياف الشبكية الناعمة التي يمكن رؤيتها بتشريب النقي الطبيعي بالفضة. يلاحظ في كل المصابين بتليف النقي زيادة كمية ألياف الشبكة الليفية الناعمة (نمط III)، وقد تتطور الشبكة الليفية فتحوي أليافاً ثخينة من الكولاجين. تزداد أيضاً أنماط الكولاجين I وIII وIV وV في تليف النقي إلا أن النمط III من الكولاجين يزداد على نحو منتظم ومميز (الشكل ١).

تكون الدم خارج النقي:

يحدث على نحو مترابط في الكبد والطحال مما يؤدي إلى تضخم الأعضاء. يؤدي هروب سليفات الخلايا من النقي واستقرارها في أعضاء أخرى إلى تشكل الدم خارج النقي.

ولا تعد عودة الكبد والطحال إلى تكوين الدم كما في الحياة الجنينية عاملاً مهماً في تكون الدم خارج النقي، كما أن تكوُّن دم فعال وبكمية واضحة لا يحدث خارج النقي (انظر الأورام الليفية المكونة للدم خارج النقي).

المظاهر السريرية:

الأعراض:

١- يكون نحو ربع المرضى **لاعرضيين** حين التشخيص، ويُكشف المرض حين إجراء الفحص الطبي لسبب آخر.

٢- ويبدو في المرضى العرضيين:

أ- الوهن والضعف، وضيق التنفس وخفقان القلب هي الشكوى المتكررة ولكنها ليست المميزة.

ب- نقص الوزن شائع.

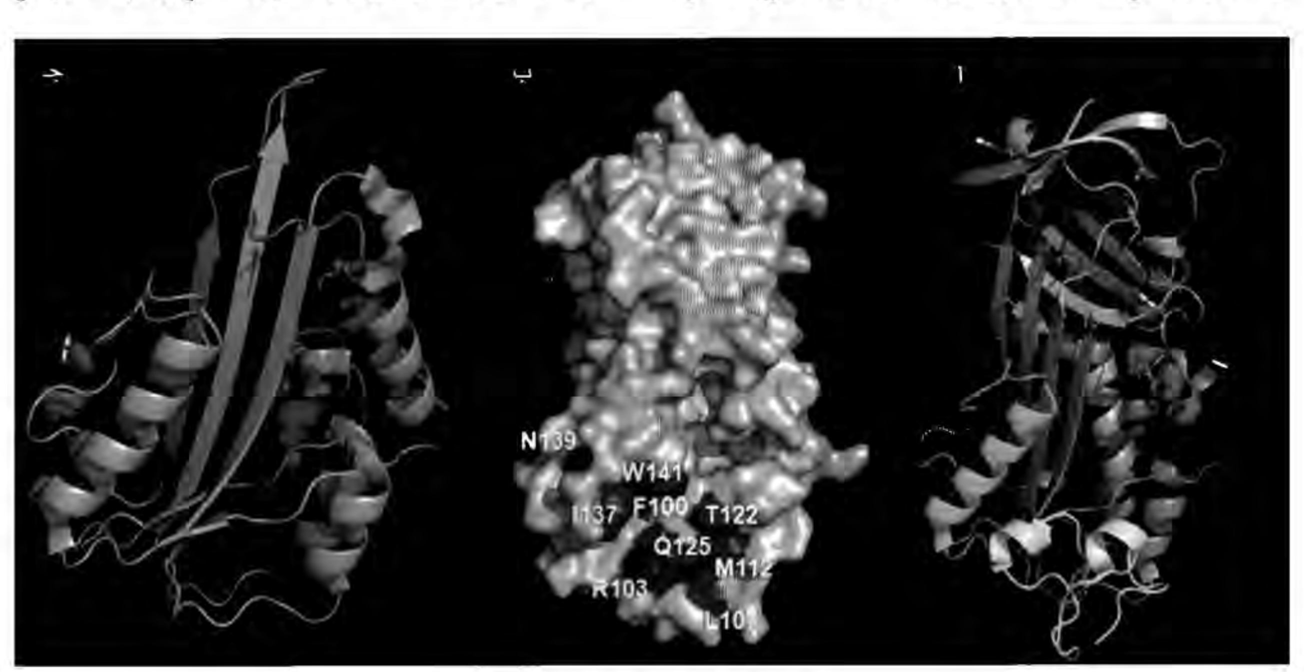
ج- فقد الشهية للطعام قليلة الوجود.

د- التعرُّق الليلي أقل شيوعاً. قد يظهر شعور بالثقل في الجزء العلوي الأيسر للبطن بسبب تضخم الطحال (الشكل ٢)، أو قد يشعر المريض بالشبع التام المبكر بسبب تجاوز الطحال فوق المعدة.

هـ- قد يحدث ألم شديد في الربع العلوي الأيسر للجسم أو في الكتف اليسرى بسبب توشظ الطحال أو التهاب ما حول الطحال.

و- وقد يحدث نزف غير متوقع. وأحياناً قد يكون ألم العظم العرض الأبرز ولاسيما في الأطراف السفلية.

ز- الحمى، ونقص الوزن، والتعرق الليلي، وألم العظم هي



الشكل (١) التنسج الليفي في تليف النقي



الشكل (٢) تضخم الطحال

الأعراض الأكثر حدوثاً في المراحل الأخيرة من المرض.

العلامات:

● تُرى ضخامة كبدية في ثلثي الحالات، وتكشف ضخامة الطحال بالجس أو بالتصوير في كل المرضى في وقت التشخيص. وتكون ضخامة الطحال خفيفة في ربع المرضى ومتوسطة في نصفهم، وعرطلة في الربع الباقي منهم (الشكل ٢).

● ويرى على نحو أقل شيوعاً نقص الكتلة العضلية، ووذمات محيطية وفرفريات، وقد يحدث تلين عظمي. وكما في معظم الأمراض فإن ضخامة الطحال تكون أبكر العلامات في المراحل السريرية نظراً لتيسر الوسائل الطبية الحديثة.

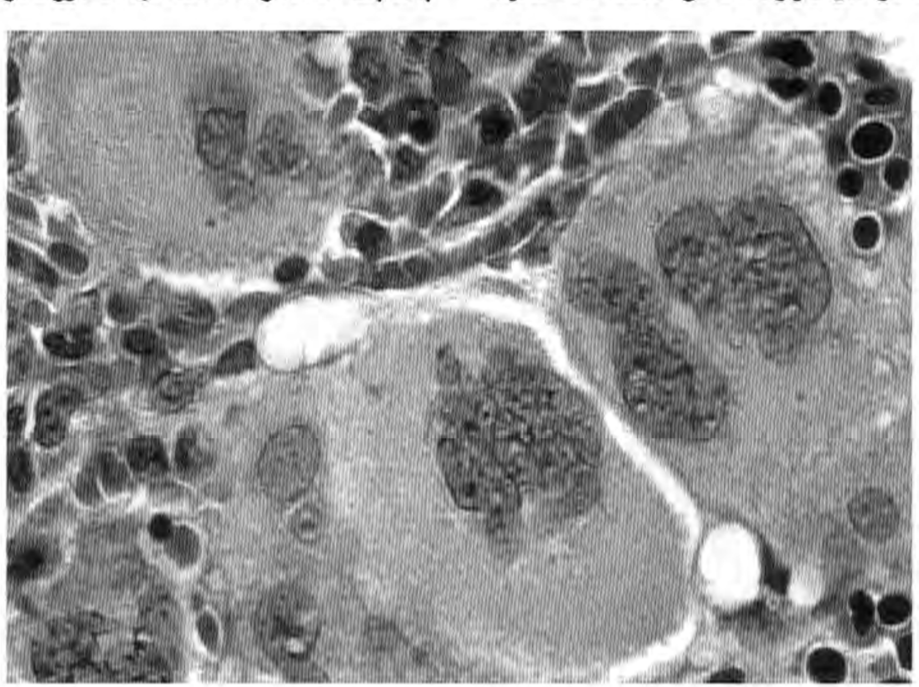
● وقد تظهر اندفاعات جلدية بالمعتدلات تماثل متلازمة عسر التعرق، وقد تتطور إلى حدوث فقاعات أو تقيح الجلد المواتي (الغنغريني).

إن إمراضية pathogenesis التهاب الجلد بالمعتدلات تختلف عما يحدث في الابيضاض وليس لها علاقة بالخمج أو التهاب الأوعية الدموية. والآفة الجلدية الأكثر حدوثاً هي ارتشاح جلدي بالمعتدلات المتعددة النوى.

مظاهر سريرية خاصة:

تليف النقي مجهول السبب في المرحلة ما قبل التليفية:

تتغير الموجودات السريرية للأمراض المشتقة من السلسلة النقوية بحسب كثرة الدخول إلى مراكز العناية الصحية وأسبقيته. فهناك مجموعة من المرضى لديهم تليف نقي مجهول السبب من دون ألياف شبكية في النقي، ويكون لديهم الخضاب طبيعياً وتعداد الكريات البيض مرتفعاً قليلاً. وتغيب عندهم الموجودات النموذجية للمرض **مثل:** الكريات الدمعية والكريات النقوية والكريات الحمر المنواة وضخامة الطحال، في حين يكون لديهم زيادة الصفيحات ثابتاً، ويشخص على أنه زيادة صفيحات أساسي (لكنه زائف). ويبدو بالمتابعة المستمرة للحالة أنها تتطور نحو (IMF).



الشكل (٣) تفصص نواة النواءة غير طبيعي في تليف النقي (نقص تفصص النواة)

فإذا لوحظ وجود كريات حمر دمعية، أو ضخامة طحال، أو ارتفاع تعداد البيض أكثر من ٢٥ ألفاً فإن الشك بوجود تليف نقي ما قبل تليفي يجب أن يوضع في الحسبان، والأكثر أهمية للتفريق هو طبيعة النواءات أو زيادتها أو توسعها، إذ إن الدليل القاطع على IMF هو التغيرات الشاذة والاختلاف الواسع لأحجام النواءات من صغيرة جداً إلى عرطلة جداً. كما أن تفصص نواة النواءة غير طبيعي (**الشكل٣**)، فهناك تفصص شديد أو نقص تفصص أو وجود نواة نواءة من دون هيولى. في حين لا تُرى في زيادة الصفيحات الأساسي الشذوذات الشكلية المذكورة سابقاً في النواءات. يتطور تليف النقي ما قبل التليف عادةً إلى تليف نقي خلال سنة.

الأورام الليفية المكونة للدم خارج النقي: قد تتشكل بؤر مولدة للدم في مختلف الأعضاء كالكلى والكبد والجلد، وإذا توضعت هذه البؤر في داخل القحف أو في المسافة خارج الجافية من العمود الفقري أدت إلى حدوث أعراض عصبية خطرة.

وقد يزيد في بعض المرضى تدفق الدم البابي الطحالي وتنقص مرونة الأوعية الكبدية أو بوجود خثار وريد الباب مما يؤدي إلى فرط ضغط وريد الباب الشديد وما يتلوه من حدوث الحبن ودوالي المريء والنزف الطمثي والاعتلال الدماغي الكبدي. ويعد خثار وريد الباب إحدى مضاعفات تليف النقي مجهول السبب وقد يحدث أحياناً قبل بدء أعراض المرض الأخرى.

المظاهر المناعية: لوحظ حدوث اضطرابات في آليات المناعة الخلطية في نحو نصف المرضى المصابين بـIMF. يتضمن نظام المنتجات المناعية والأحداث المناعية المذكورة:

١- أضداد الكريات الحمر anti-red cell antibodies.

٢- أضداد الصفيحات antiplatelet antibodies.

٣- أضداد النوى antinuclear antibodies.

٤- أضداد الغلوبولينات غاما.

٥- أضداد الفوسفوليبيد.

٦- معقدات مناعية جوالة.

٧- زيادة أعداد اللمفاويات البلازمية في النقي، وبالتالي تطور حدوث الداء النشواني amyloidosis.

مرحلة ما قبل التليف:
١- فقر الدم قد يكون خفيفاً أو غائباً. ٢- زيادة الكريات البيض قد يكون خفيفاً أو غائباً. ٣- زيادة الصفيحات شائعة نسبياً. ٤- الاندماج المورثي BCR-ABL غائب. ٥- خلوية النقي زائدة قليلاً في تكون السلسلة النقوية مع تجمعات بشكل جزر من نواءات ذات شذوذات شديدة في الشكل والنواة، مع زيادة في الألياف الشبكية - التي تظهر بتلوين الفضة - زيادة خفيفة أو من دون زيادتها. ٦- ضخامة طحال مجسوسة غير شائعة. ٧- غياب أو وجود قليل من اختلاف أشكال الكريات الحمر وأحجامها بما فيها كريات دمعية الشكل.
مرحلة التكامل التام للمرض: ١- انتشار التليف الشبكي reticular fibrosis في النقي إضافة إلى ألياف الكولاجين أو من دونها. ٢- غياب الاندماج المورثي لـ BCR-ABL. ٣- ضخامة طحال. ٤- وجود اختلاف أشكال الكريات الحمر وأحجامها بما فيها الكريات الدمعية في كل ساحة مجهرية بالعدسة الغاطسة. ٥- وجود أرومات نقوية في الدم المحيطي. ٦- وجود أرومات حمر في الدم المحيطي. ٧- النقي عادة مفرط الخلوية، وعلى نحو ثابت وجود تجمعات من نواءات شديدة الشذوذ في الشكل وفي تفصص النواة فيها.
جدول يبين الموجودات التشخيصية لتليف النقي مجهول السبب.



الشكل (٤) التغيرات العظمية في تليف النقي (تصلب العظم)

تبدلات العظم: يرى في نسبة كبيرة من المرضى تصلب العظم (الشكل ٤) عند التشخيص أو يحدث لديهم تصلب العظم في مراحل متقدمة من المرض. وهو يظهر بزيادة كثافة العظم بالتصوير الشعاعي. يندر حدوث الآفات الحالة، وقد تعكس تشكل ساركوما نقوية myeloid sarcoma. التهاب السمحاق غير شائع الحدوث لكنه قد يؤدي إذا حدث إلى ألم عظمي موهن.

الموجودات المخبرية:

● **شكل الخلايا الدموية وتعدادها:** تختلف الموجودات الدموية على نحو كبير، ويكون فقر الدم من النوع سوي الحجم سوي الصباغ في معظم المصابين بتليف النقي، ويراوح تركيز الخضاب الوسطي في سلسلة من المرضى وقت التشخيص بين ٩ و١٢غ/د.ل ويكون اختلاف أشكال الكريات الحمر والخلايا الحمر دمعية الشكل من الموجودات المميزة في لطاخة الدم المحيطي في كل حالات تليف النقي الحاد مع وجود الخلايا الحمر المنواة في اللطاخة عند معظم المرضى بمعدل ٢٪.

يزداد تعداد الكريات البيض قليلاً نتيجة لزيادة العدلات، ويراوح تعداد الكريات البيض الوسطي ما بين (١٠-١٤×١٠⁹ في اللتر). وتكون نسبة الخلايا النقوية والسليفة النقوية في اللطاخة قليلة في معظم المرضى، إضافة إلى نسبة قليلة من الخلايا الأرومية (٠,٥- ٥٪) أي تكون الخلايا البيض الفتية بنسب غير متفقة مع ما هو موجود في النقي، بخلاف الابيضاض النقوي المزمن. ويرتفع تعداد الأرومات في المراحل النهائية مما يلتبس مع الابيضاض النقوي الحاد.

تعداد الصفيحات وقت التشخيص نحو (١٧٥-٥٨٠ ×١٠⁹) في اللتر في عدة مجموعات من المرضى، لكن سجلت حالات فردية كان تعداد الصفيحات فيها (١٥-٣٢١٥ ×١٠⁹) في اللتر، يزداد تعداد الصفيحات عند ٤٠٪ من المرضى، وقد يحدث نقص الصفيحات الخفيف والمعتدل عند ثلث المرضى وقت التشخيص، تعد الصفيحات العملاقة والحبيبات الصفيحية الشاذة من الموجودات المميزة لهذا المرض.

يلاحظ في ١٠٪ من المرضى نقص تعداد شامل بسبب خلل التنسج الشديد في النقي مما يؤثر بدوره في كل سلالة خلوية، وكذلك يرافق نقص التعداد الشامل عادة تليف النقي في المرحلة الحادة بسبب التراكم والتحطم في الطحال المتضخم على نحو كبير.

● **فحص النقي:** غالباً ما لا ينجح بزل النقي بسبب التليف الموجود، لكن تكون خزعة نقي العظم نموذجية وتظهر فرط خلوية وفرط تنسج في المحببات والنواءات، أما الخلايا الحمر فقد تكون ناقصة العدد أو طبيعية أو زائدة. يظهر تلوين الخزعة زيادة الألياف الشبكية، وتكون الزيادة كبيرة في نصف المرضى. تكون خلوية النقي في المرحلة الحادة من تليف النقي ناقصة، لكن النواءات تبقى واضحة. وقد توجد أيضاً النواءات العرطلة والنواءات الصغيرة وتفصص النوى الشاذ ونوى النواءات المعراة.

● **التبدلات الصبغية:** الشذوذات الصبغية للخلايا المكونة للدم تكون واضحة في ٤٠-٦٠٪ من المرضى، وأكثر الموجودات مشاهدة تثلث الصبغي الأول الجزئي q1، أو خبن deletion قطعة فراغية من الذراع الطويل للصبغي ١٣، أو تثلث الصبغي الثامن.

● **التغيرات الكيميائية المصلية:** ترتفع المستويات المصلية لحمض البول ونازعة الهدروجين اللبنية (LDH) والبيليروبين والفوسفتاز القلوية والليبوبروتين مرتفع الكثافة (HDL)، وتكون المستويات المصلية للألبومين والكولستيرول منخفضة غالباً، والمستويات المصلية للكلسيوم منخفضة أو مرتفعة.

٧□., □□.,/

التشخيص التفريقي:

١- يجب أن يؤخذ الابيضاض النقوي المزمن CML

بالحسبان حين وضع التشخيص التفريقي لتليف النقي حيث يكون تعداد الكريات البيض في CML أكثر من ٣٠×١٠^{٩}/لتر (٣٠,٠٠٠/□1) على الأغلب في كل المرضى وأكثر من ١٠٠×١٠^{٩}/لتر في نصف المرضى (١٠٠,٠٠٠/□1)، أما في تليف النقي فيكون تعداد الكريات البيض أقل من ٣٠×١٠^{٩}/لتر (٣٠٠٠٠/□1) وقت التشخيص. وفي CML يكون شكل الكريات الحمر طبيعياً أو قد تتغير تغيراً خفيفاً، أما في تليف النقي فتكون الكريات الحمر متفاوتة الشكل والحجم ودمعية، وغالباً ما تكون الشذوذات الخلوية والصبغية الكبيرة مهيمنة فيه، لكن في CML يكون في النقي فرط تنسج السلسلة المحببة الشديد وعلى الأغلب يكون هناك فرط خلوية عند كل المرضى والتليف يكون مفقوداً أو موجوداً بدرجة خفيفة جداً، أما في تليف النقي فتوجد زيادة خلوية خفيفة، وقد يكون هناك نقص خلوية مع تليف شديد ومميز.

ويحدث في المرضى المصابين بالـ CML وعلى نحو حاد تليف نقي مع تغيرات غير مميزة في الخلايا الحمر مما يجعل التمييز بين المرضين صعباً، ولكن وجود صبغي فيلادلفيا والجين BCR-ABL المندمج في CML وغيابهما في تليف النقي يسهل التمييز بينهما.

وفي المصابين بتليف النقي تنقص عناصر الدم نقصاً شاملاً أو ينقص عنصر منها وهو يشبه ما يحدث في المصابين بالابيضاض بقلة الأرومات (عسر تنسج النقي MDS). وعلى النقيض من ذلك فإن المرضى المصابين بالابيضاض بقلة الأرومات نادراً ما يحدث لديهم تليف شديد، وبوجود ضخامة الطحال العرطلة يتوقع الإصابة بتليف النقي وليس بمرض الابيضاض الأرومي الوحيدي. وما يساعد على التمييز بين هذين المرضين غياب الخلايا الحمر المنواة والدمعية والبكليلة poikilocyteالذي يستبعد على نحو كبير تشخيص تليف النقي.

٢- فرط الصفيحات الأساسي essential thrombocythemia: لما كان تعداد الصفيحات يزيد على ٦٠٠×١٠^{٩}/لتر في أغلب المصابين بتليف النقي فإن التشخيص التفريقي يلتبس بين المرضين: فرط الصفيحات الأساسي وتليف النقي، لكن الكريات الدمعية والمختلفة الأشكال والمنواة والنقويات غير الناضجة الموجودة في الدم المحيطي مميزة لتليف النقي وهي غير موجودة في فرط الصفيحات الأساسي، كما لا يوجد تليف نقي مهم في فرط الصفيحات الأساسي إضافة إلى غياب ضخامة الطحال وإن وجدت فهي خفيفة. وهكذا فإن التمييز بين المرضين يكون واضحاً ولكن الطور قبل مرحلة التليف في تليف النقي قد يكون مشابهاً لفرط الصفيحات الأساسي لكن ضخامة الطحال العرطلة والشذوذات في تكون النواءات كلها تساعد على التمييز بين الحالتين لذا يجب المراقبة بحرص لتقييم المرض.

٣- الابيضاض بالخلايا المشعرة HCL: حين يرافق HCL الشذوذات الشكلية في الكريات الحمر ونقص عناصر الدم الشامل وضخامة الطحال والنقي المتليف فقد يشابه تليف النقي، ولكن الفحص الدقيق للدم والنقي بالمجهر والدراسة النسيجية وإجراء التلوينات المناعية كل ذلك يظهر الخلايا المشعرة المميزة لهذا المرض وعلى نحو واضح.

٤- أمراض الكبد والطحال: قد يرافق أمراض الكبد نقص خلوية شامل وضخامة طحال ورغم ذلك فإن موجودات الدم والنقي الخاصة والمميزة تجعل التفريق واضحاً. ففي دراسة أجريت على ١٧٠ حالة ضخامة طحال في مشافي عديدة تبين أن أمراض الكبد هي السبب الثاني الأكثر شيوعاً للضخامة الطحالية العرطلة بعد تليف النقي.

٥- الأورام الانتقالية: قد يحدث تليف نقي ارتكاسي في الأورام الانتقالية ولاسيما من الثدي أو الموثة، أو وجود أخماج فطرية مستمرة وقد يتطور إلى تليف نقي أساسي، ويتم التمييز بوجود العامل المسبب الأساسي.

إن نحو ٢٥٪ من المصابين بكثرة الكريات الحمر الحقيقية (احمرار الدم) - فيما لو عولجوا بالفصادة أو المواد المؤلكلة أو الفسفور - قد تتحول حالتهم على نحو غامض إلى تليف نقي وذلك بمدة عشرين سنة من المراقبة. ويتطور فرط الصفيحات الأساسي لمرحلة تليف النقي ويتوقع حدوث ذلك عند نحو ٧٪ من المرضى، مما يدعو إلى التساؤل ما إذا كان فرط الصفيحات الأساسي يشكل المرحلة المبكرة جداً من تليف النقي. قد يتطور فقر الدم بالأرومات الحديدية لتليف النقي. ويمكن لتليف النقي أن يتحول نادراً إلى كثرة الكريات الحمر الحقيقية مع اختفاء مظاهر تليف النقي.

المعالجة:

هناك نحو ٣٠٪ من الحالات تبقى غير عرضية وعلى نحو ثابت عدة سنوات ولا يحتاجون إلى علاج، أما وجود الأعراض فيستدعي العلاج.

- **الأندروجينات والستيروئيدات:** استخدام الأندروجينات بكل مشتقاتها يحسن الحالة لكنها ذات تأثيرات جنسية مذكرة وتؤذي الخلية الكبدية لذا لابد من تقييم وظائف الكبد دورياً. وقد استخدم الدانازول بجرعة ٦٠٠-٨٠٠ ملغ سواء قبل استئصال الطحال أم بعده لتحسين فقر الدم.

يستفيد المرضى الذين لديهم فقر دم انحلالي مهم من المعالجة بالستيروئيدات كإعطاء البريدنيزون بجرعة ٢٥ملغ/م²/يوم بالطريق الفموي، وإذا كان التحمل جيداً يمكن الاستمرار بالجرعة مدة شهر أو شهرين ثم تخفض تدريجياً، وقد بينت المعالجة بالستيروئيدات بجرعات عالية عند الأطفال تحسناً واضحاً في تكوين عناصر الدم وتراجع تليف النقي.

● **المعالجة الدوائية:** استخدمت أدوية متنوعة لمعالجة ضخامة الطحال العرطلة وفرط الصفيحات أو الأعراض البنيوية. وقد أصبح استخدام الهيدروكسي يوريا Hydrea الدواء المفضل والأكثر شيوعاً، إذ أنقص من حجم الطحال والكبد حتى إنه أزال الأعراض البنيوية: التعرق الليلي ونقص الوزن، وأدى إلى ازدياد تركيز الخضاب وأنقص من تعداد الصفيحات المرتفع وبالنتيجة أنقص درجة تليف النقي. ويعطى بجرعة من٠,٥-١غ/يوم أو من ١-٢غ مرتين أو ثلاث مرات في الأسبوع، ويعتمد ذلك على التعداد الدموي العام قبل المعالجة، ويجب أن يتم تقييم المرضى أسبوعياً على الأقل ثم شهرياً. وقد اقترح استخدام الميلفالان كخط أول في العلاج حالياً.

● **السيتارابين Cytarabin:** عولج الحبن الناجم عن ازدراع الخلايا الدموية في الصفاق بحقن السيتارابين داخل جوف الصفاق. وقد أدى حقنه في الطحال عن طريق قثطرة الشريان الطحالي إلى تحسن الأعراض.

● **المعالجة الشعاعية: تفيد في:**

١- ألم الطحال الشديد (احتشاءات الطحال).

٢- ضخامة الطحال العرطلة مع وجود مضاد استطباب لإجراء العمل الجراحي مثل ارتفاع الصفيحات الشديد.

٣- الحبن الناجم عن الحؤول النقياني في الصفاق.

٤- الآلام العظمية الشديدة الموضعة (التهاب السمحاق، والانحلال العظمي الناجم عن الساركوما النقوية).

٥- الأورام النقوية التليفية خارج النقي ولا سيما في الفراغ فوق الجافية. كما استخدمت أيضاً في ضخامة الكبد وإصابة الرئة.

● **استئصال الطحال:** الاستطبابات الرئيسية لاستئصال الطحال:

الألم الناجم عن كبر حجم الطحال، والحاجة الشديدة المتكررة إلى نقل الدم أو فقر الدم الانحلالي المعند، ونقص الصفيحات الشديد، وارتفاع ضغط وريد الباب.

يصل معدل الوفيات بعد العمل الجراحي تقريباً لـ ١٠٪. ومن أسباب الوفاة بعد العمل الجراحي: النزف، والورم الدموي تحت الحجاب الحاجز، والخراجات تحت الحجاب الحاجز، وأذية ذيل المعثكلة ورأسها، والنواسير المعثكلية، وصمة كبيرة في وريد الباب. يعطى الكالادريبين بعد العمل الجراحي حين ارتفاع الصفيحات أو ضخامة الكبد. ويعطى الأناغريليد أيضاً في ارتفاع الصفيحات الشديد.

يجب أن يتم اختيار المرضى بعناية للعمل الجراحي.

● **زرع النقي:** ازداد إجراء زرع النقي عند المرضى الشباب الذين لديهم عوامل إنذار سيئة إذا توافر المعطي الموافق نسيجياً.

متابعة الحالة والإنذار:

يبلغ معدل البقيا لـ ٥ سنوات ٤٠٪ من المرضى مقارنة مع أقرانهم الأصحاء من العمر نفسه والجنس نفسه. كان السبب الرئيسي للوفاة: الخمج والنزف بعد استئصال الطحال والتحول إلى ابيضاض حاد. وتزداد خطورة التحول إلى ابيضاض عند المرضى الذين أجروا استئصال الطحال، والهدأة التلقائية عند المصابين بتليف النقي نادرة الحدوث.

يبدو أن تليف النقي عند الرضع والأطفال أكثر اختلافاً من ناحية البيولوجيا المرضية منه عند البالغين، ويمكن أن يعيش المرضى عقوداً من دون الحاجة إلى علاج مهم، ويمكن حدوث الهدأة تلقائياً بسبب اختلاف الحالة.

آفات الكريات البيض الخبيثة

اضطرابات النقي التكاثرية

خلل تنسج النقي

عدنان سومان

خلل تنسج النقي myelodysplasia (MDS) هو مجموعة من الاضطرابات المكتسبة في نقي العظام تنجم عن عيب في الخلايا الجذعية، يتطور على نحو تدريجي نتيجة عوامل بيئية ووراثية، ويشخص بتزايد فشل النقي مع اضطرابات في سلاسل النقي الثلاثة (الحمر والمحببة والصفيحات)، وتبدي القصة المرضية للآفة تنوعاً شديداً نتيجة فشل النقي.

تصيب الآفة غالباً المتقدمين بالسن، ويكون متوسط العمر حين الإصابة عادة فوق الستين سنة، أما نسبة حدوثه فهي ٠,٥ لكل ١٠٠,٠٠٠ نسمة بأعمار أقل من خمسين عاماً، و٨٩ لكل ١٠٠,٠٠٠ نسمة للأعمار فوق ٧٥ سنة.

ذكر من أسباب المرض العلاج الكيميائي السابق؛ ولاسيما بالمواد المؤلكلة، وهو يحدث بعد ٤-١٠ سنوات من المعالجة، وذكر أيضاً العلاج الشعاعي، كما أن هناك عوامل بيئية، أهمها التعرض المديد للبنزين وعوامل جينية كالإصابة بداء فانكوني.

تصنيف خلل تنسج النقي بحسب منظمة الصحة العالمية: (الجدول ١).

	النقي	الدم المحيطي
فقر الدم المعند	وجود فقر دم أرومات نادرة وغالباً غير موجودة	خلل تنسج السلسلة الحمراء فقط الأرومات أقل من ٥٪ الأرومات الحديدية أقل من ١٥٪
فقر دم معند مع أرومات حديدية	وجود فقر دم أرومات نادرة وغالباً غير موجودة	خلل تنسج السلسلة الحمراء فقط. أرومات أقل من ٥٪ أرومات حديدية أكثر من ١٥٪.
فقر دم معند مع أرومات حديدية	نقص عناصر سلسلتين أو ثلاث سلاسل دموية لا أرومات لا يوجد عصيات أور	خلل تنسج في أكثر من سلسلتين نقويتين الأرومات أقل من ٥٪ الأرومات الحديدية أكثر من ١٥٪
نقص عناصر الدم المعند مع خلل تنسج عديد السلاسل أرومات حديدية	نقص عناصر سلسلتين أو ثلاث سلاسل دموية لا أرومات لا يوجد عصيات أور	خلل تنسج في أكثر من سلسلتين نقويتين الأرومات أقل من ٥٪ الأرومات الحديدية أكثر من ١٥٪ أرومات حديدية حلقية ١٥٪
فقر دم معند مع زيادة الأرومات ١	نقص إنتاج السلاسل الدموية أرومات أكثر من ٥٪ وجود عصيات أور وحيدات أقل من ١٠٠٠	خلل تنسج وحيد أو عديد السلاسل أرومات ٥-٩٪
فقر دم مع زيادة الأرومات ٢	نقص إنتاج السلاسل الدموية أرومات أكثر من ٥٪ وجود عصيات أور وحيدات أقل من ١٠٠٠	خلل تنسج وحيد أو عديد السلاسل أرومات ٩-١٠٪ وجود عصيات أور

الجدول (١)

المظاهر السريرية والمخبرية:

تظهر أعراض فقر الدم أو النزوف أو الأخماج الناجمة عن نقص الكريات الشامل، ويبدي التعداد العام دلائل القصور النقوي. مخبرياً يشاهد فقر دم سوي الكريات سوي الصباغ ونقص العدلات ونقص الصفيحات الدموية وزيادة عدد الوحيدات التي قد تصل إلى أكثر من ١٠٠٠/لتر.

تبدي اللطاخة الدموية كريات حمراً ثنائية الشكل وأجسام بابنهايمر مع عدلات سيئة التفصص ناقصة التميز. أما الصفيحات الدموية فقد تكون طبيعية العدد أو ناقصة مع وجود صفيحات كبيرة الحجم.

بزل النقي: يبدي خلل التنسج، وتشاهد كريات حمر عرطلة مع طلائع الكريات الحمر كبيرة الحجم، وتشاهد نواءات صغيرة الحجم أو سيئة التصنيع وارتفاع نسبة الوحيدات. أما خزعة العظم فتكون أحياناً سوية أو ناقصة التصنيع أو زائدة التصنيع مع ازدياد التليف.

وتبدي الدراسة الصبغية **اضطرابات في الصبغيات** ٥، ٧، ١١،٨، ١٢، ١٣، ١٧، ٢٠. بيد أن أكثر الاضطرابات النموذجية تكون في الصبغيات ٥، ٧، ٨.

معايير التشخيص:

١- المعايير الأساسية:

نقص خلوية في سلسلة أو أكثر من السلاسل الدموية:

- السلسلة الحمراء (الخضاب أقل من ٨غ).
- السلسلة المحببة (العدلات أقل من ١٥٠٠ عدلة في ملم٣).
- سلسلة النواءات (الصفيحات أقل من ١٠٠٠٠٠ صفيحة في ملم٣)، وحين وجود نقص الخلوية يجب استبعاد كل الاضطرابات الدموية وغير الدموية التي قد تكون سبباً أولياً له.

٢- المعايير المتعلقة بخلل التنسج:

خلل تنسج في واحدة أو أكثر من السلاسل الدموية مع وجود أرومات حديدية حلقية أقل من ١٥٪. ووجود اضطرابات صبغية في الصبغيات ٥، ٧، ٨، ٢٠.

التدبير والمعالجة:

١- علاج دائم:

- **نقل دم** بحسب الأعراض.
- **إعطاء خالبات الحديد،** إن نقل الدم المتكرر أكثر من ٢٠-٢٥ مرّة يرفع مقدار الفيريتين في المصل. وتعطى خالبات الحديد إما بطريقة التسريب تحت الجلد وإما عن طريق الفم.
- **نقل الصفيحات**؛ وذلك حين حدوث نزف أو حين تصل أعداد الصفيحات إلى أقل من ١٠٠٠٠ صفيحة.
- إعطاء **الصادات** حين اللزوم.

٢- علاج خفيف الشدة:

- إعطاء **الإريتروبويتين** بمقدار ٤٠-٦٠ ألف وحدة من ١-٣ مرات أسبوعياً. تدوم المعالجة مدة ستة أسابيع، فإن لم تحدث الاستجابة تضاعف الجرعة، أما إذا استجابت الآفة فتخفض الجرعة تدريجياً للحفاظ على الاستجابة المطلوبة مع مراقبة المريض؛ ولاسيما وظائف الكلية والكبد.
- **المعالجة بمثبطات المناعة** مثل السيكلوسبورين والمصل المضاد للمفاويات.
- **المعالجة الكيميائية: تعطى حين تحول الإصابة إلى ابيضاض نقوي حاد، فتعامل الآفة كما في الابيضاض.**

زراعة النقي: يجرى زرع نقي غيري من متبرع شقيق لمرضى أعمارهم أقل من خمسين عاماً.

آفات الكريات البيض الخبيثة

اضطرابات النقي التكاثرية

داء كثرة الكريّات الحمر الحقيقية

محمد كلتا

يعدّ داء كثرة الكريّات الحمر الحقيقية polycythemia vera من أمراض النقي التكاثرية، يتميز بزيادة كتلة الكريّات الحمر في الدم من دون وجود سبب ثانوي لهذا الارتفاع، ويعتقد أن ازدياد إنتاج الكريّات الحمر ناجم عن خلل في بنية الخلايا الجذعية متعددة القدرات pluripotent. تراوح نسبة الحدوث بين ٠,٥ و ٢,٣ حالة لكل ١٠٠,٠٠٠ شخص سنوياً، ويبلغ معدل العمر عند الإصابة ٦٠ سنة، ويشكل من هم أقل من ٤٠ سنة ٥٪ فقط من مجموع الحالات. والتعرض للأشعة من دون غيره من العوامل البيئية قد يزيد نسبة حدوث المرض.

الآلية الإمراضية:

يؤدي اضطراب تكاثر الخلايا الجذعية متعددة القدرات إلى ازدياد تعداد الكريات الحمر والصفيحات والكريات البيض المحببة وبعض الخلايا اللمفاوية من النمط B؛ إذ تعدّ كلها طلائع لخلايا ذات صفات خبيثة، وتتميز العملية الانقسامية بأنها مستقلة عن التحريض بهرمون الإريثروبويتين erythropoietin اللازم لتمايز الكريات الحمر. وليس للمرض علاقة بعدد المستقبلات الهرمونية أو وظيفتها. إن وجود مستويات مرتفعة للعامل BcL- XL المانع لاستماتة الخلايا anti apoptotic يفسر زيادة عمر الكريات الحمر عند المرضى إضافة إلى أن الكريات الحمر مرتفعة العدد.

التظاهرات السريرية:

يعاني نحو ٨٠٪ من المصابين أعراضاً مختلفة، ويشكو نحو ٥٠٪ من صداع أو حكة (ولاسيما بعد حمام ساخن) أو تعب وضعف. ويعاني الثلث تقريباً الزلة التنفسية والدوار والاضطرابات الصدرية، وفقدان الوزن، والآلام البطنية، وزيادة التعرق، وحس الخدر وألماً في أصابع اليدين أو القدمين أو ما يسمى احمرار الأطراف المؤلم erythromelalgia. غالباً ما يكون سبب الأعراض زيادة لزوجة الدم وفرط الاستقلاب وارتفاع الهيستامين أو حوادث وعائية في الأوعية الشعرية أو اضطراباً وعائياً حركياً. يكشف عند ١٥٪ من المصابين بالمرض خثرات شريانية وأقل من ذلك خثرات وريدية خلال السنتين السابقتين لتشخيص المرض. يتظاهر المرض في خمس المرضى بنقص تروية دماغي عابر transient ischemic attack أو حوادث وعائية دماغية أو احتشاء عضلة القلب أو الخثار الوريدي العميق أو خثرة الوريد الكبدي.

ويحدث الرعاف عند ١٧٪ من المرضى؛ والنزوف الهضمية عند ٣-٦٪ منهم.

وبالفحص السريري تبدو ضخامة طحال في ٥٠-٨٠٪، واحتقان الوجه أو الملتحمة في ٧٠٪، وارتفاع الضغط الشرياني في ٥٠٪، وضخامة الكبد في ٥٠٪، وقد يرافق المرض ارتفاع الضغط الرئوي في مراحله النهائية؛ إذ يقدر معدل البقيا بعد حدوثه بنحو ١٨ شهراً.

التشخيص التفريقي:

قد يرتفع الهيماتوكريت إما بسبب ازدياد كتلة الكريات الحمر red blood cell mass نسبياً وإما بسبب نقص حجم البلازما كما في حالة تناول المدرات أو الكحول وخلال فترة الكرب والتجفاف، وفي هذه الحالة يسمى احمرار الدم الكاذب أو النسبي، والمثال الذي يذكر هو متلازمة غيسبوك Gaisbock التي يترافق فيها ارتفاع الضغط الشرياني ونقص حجم البلازما وزيادة الهيماتوكريت. وكذلك الحال عند المدخنين الذين يعاني ١٥-٢٥٪ منهم نقص أكسجة وزيادة إنتاج الكريات الحمر.

يساعد قياس كتلة الكريات الحمر على التفريق بين كثرة الحمر النسبية وكثرة الحمر المطلقة، ويتم ذلك عن طريق استخدام النظائر المشعة لقياس حجم كلٍ من الكريات الحمر والبلازما، وتشخص كثرة الحمر المطلقة إذا كان حجم الكريات الحمر > ٣٦ مل/كغ من وزن الجسم عند الرجال أو > ٣٢ مل/كغ عند النساء، أو إذا كانت مستويات الهيموغلوبين أعلى من ١٨,٥ غ/دل عند الرجال أو أكثر من ١٧غ/دل عند النساء. إذا كان قياس الهيماتوكريت عند الرجال > ٦٠٪ وعند النساء > ٥٦٪ فلا حاجة إلى قياس حجم الكريات الحمر. عند التأكد من ارتفاع كتلة الكريات الحمر تكون الخطوة التالية بقياس مستوى هرمون الإريثروبويتين الذي يكون طبيعياً أو منخفضاً في كثرة الحمر الحقيقية، ويكون طبيعياً أو مرتفعاً

في كثرة الحمر الثانوية (بسبب نقص أكسجة الأنسجة أو بسبب إفراز الأورام في الكلية أو الكبد).

يجب السؤال عن التدخين أو التعرض للدخان؛ وكذلك قياس غازات الدم الشرياني ومستوى كاربوكسي هيموغلوبين عند المدخنين والأشخاص المعرضين للغازات المنبعثة من الآليات. فإذا كان إشباع الأكسجين أقل من ٩٢٪ تأكدت العلاقة بين نقص أكسجة الأنسجة وارتفاع مستوى الإريثروبويتين المؤدي إلى كثرة الحمر المطلقة، وكذلك يجب التحري عن الأمراض القلبية والرئوية وحالات انقطاع النفس في أثناء النوم sleep apnea.

قد يكشف التصوير بالأمواج فوق الصوتية وجود كيسات كبدية أو كلوية أو ضخامة الطحال. أما إذا كان ارتفاع الإريثروبويتين غير مفسر، ورافقه معدل إشباع أكسجين طبيعي؛ فيجب تحديد منحنى تفكيك الأكسجين (p50) لاحتمال وجود اعتلال الهيموغلوبين الناجم عن زيادة قوة ارتباطه بالأكسجين (high- oxygen- affinity hemoglobinopathy)، وغالباً ما تكون القصة العائلية إيجابية في مثل هذه الحالات. ويشمل التشخيص التفريقي أيضاً الحالات المرافقة لكثرة الحمر الثانوية مثل أورام المخيخ، وأورام الرحم الليفية، وأورام المبيض، وأورام الغدة النكفية، وأورام العقد اللمفاوية، وأورام غدة الكظر.

وقد يؤدي الإفراط في إعطاء الأندروجين إلى كثرة الحمر، وقد تحدث كثرة الحمر المطلقة عند ١٥٪ من المرضى الذين أجري لهم زراعة الكلية بعد ٨-٢٤ شهراً من الزراعة، وتتحسن الحالة تلقائياً في ربع الحالات، أو قد تحتاج إلى العلاج بمثبطات الإنزيمات الضرورية في تحويل الـ angiotensin أو حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين. يترافق داء كثرة الحمر الخلقي أو العائلي وانخفاض نسبة الإريثروبويتين ويعتقد أن ١٠٪ من الحالات ينجم عن طفرات في مستقبلات الإريثروبويتين.

تكون الأعراض المصاحبة متشابهة سواء في حالة احمرار الدم الحقيقي أم الثانوي، وتنجم عن زيادة لزوجة الدم إذ تنقص تروية الدماغ بتزايد مستويات الهيماتوكريت.

التشخيص:

حين غياب الأسباب الثانوية لكثرة الحمر يؤكد ارتفاع كتلة الكريات الحمر مع انخفاض مستوى الإريثروبويتين الإصابة بكثرة الحمر الحقيقية. وقد وضعت منظمة الصحة العالمية **المعايير التشخيصية للمرض**؛ كي يتم اعتمادها، وهي كالتالي:

١- المعايير الرئيسة:

A1- ارتفاع كتلة الكريات الحمر > ٢٥٪ فوق المعدل الطبيعي أو ارتفاع مستوى هيموغلوبين > ١٨,٥غ/دل عند الرجال و> ١٦,٥غ/دل عند النساء.

A2- عدم وجود أسباب ثانوية لكثرة الحمر، **وتشمل:**

- غياب القصة العائلية.
- عدم ارتفاع مستوى الإريثروبويتين.

A3- ضخامة الطحال.

A4- اضطرابات صبغية مرافقة ماعدا (صبغي فيلادلفيا أو الالتحام الجيني BCR - ABL في خلايا نقي العظم).

A5- تكاثر طلائع الكريات الحمر من دون تحريض على مستوى أنابيب الاختبار.

٢- المعايير الثانوية:

B1- تعداد صفيحات > ٤٠٠,٠٠٠/ميكرولتر.

B2- تعداد كريات بيض > ١٢,٠٠٠/ميكرولتر.

B3- تظهر خزعة نخاع العظم ازدياد خلوية النخاع وخاصة فرط التنسّج الحمرائي وفرط تنسج النواءات erythroid and megakaryocytic hyperplasia.

B4- انخفاض مستوى الإريثروبويتين.

ويتم التشخيص إما بوجود A1 + A2 وأي من A3 أو A4 أو A5 وإما بوجود A1 + A2 وأي عاملين من B. وقياس كتلة الكريات الحمر من الأمور غير الأساسية بحسب رأي بعض الباحثين؛ إذ يكفي ملاحظة ارتفاع الهيماتوكريت على نحو مستمر مع إريثروبويتين منخفض أو طبيعي إضافة إلى التغيرات النموذجية في عينة نقي العظم.

الفحوص المخبرية:

مستوى الإريثروبويتين منخفض في حين يكون طبيعياً في المراحل المبكرة للمرض أو بعد الفصادة. وكذلك يلاحظ ارتفاع الفوسفاتاز القلوية في الكريات البيض leucocyte alkaline phosphatase (LAP score) وارتفاع LDH وحمض البول.

عينة نخاع العظم ليست ضرورية لتأكيد التشخيص، ولكن وجود فرط التنسّج الحَمرائي وفرط تنسج النواءات (خلايا كبيرة مع زيادة تفصص النواة) وتجمعها بشكل مجموعات إضافة إلى وجود التليف؛ كلها تؤكد التشخيص مع ما سبق من الاختبارات.

- **طفرات exon 12**: تبين في إحدى الدراسات أن ٩٧٪ من حالات كثرة الحمر الحقيقية تترافق وطفرات الـ exon 14 في حين تترافق طفرات exon 12 و٣٪ من حالات كثرة الحمر

الحقيقية. ويعتقد أن طفرات الجين JAK2 تؤدي إلى تنشيط فسفرة التيروزين؛ مما يزيد استجابة الكريات الحمر لهرمون الإريثروبويتين. وينصح بتحري هذه الطفرة في آفات النقي التكاثرية myeloproliferative disorders وفي الحالات غير المفسرة من متلازمة Budd- Chiari أو خثرة وريد الباب.

تطور المرض والإنذار:

عند تشخيص المرض يبدأ بالفصادة، وتناول الأسبرين والأدوية المخفضة للصفيحات حين ارتفاع تعدادها؛ مما يؤدي إلى حياة المريض الحياة الطبيعية؛ إذا شُخص المرض بعمر ٦٥ سنة. إن معدل البقيا للأشخاص المصابين بعمر ٤٠ سنة يتجاوز الـ ١٥سنة، ويراوح ما بين ١٠-١٨ سنة عند الأشخاص غير المعمرين.

يتميز التطور المرضي بانتقاله من مرحلة تكاثرية تتميز بضخامة الطحال وفرط نشاط نخاع العظم وارتفاع كتلة الكريات الحمر والصفيحات الدموية؛ إلى طور يتميز بتليف النخاع مع ما يرافقه من ضخامة عرطلة في الكبد والطحال ناجمة عن تصنيع مكونات الدم خارج النخاع extramedullary hematopoiesis، ثم يحدث نقص خلايا شامل ناجم عن ازدياد تليف نخاع العظم، ويتحول ٢٥ - ٥٠٪ من الحالات المتقدمة إلى ابيضاض دم نقوي حاد، ويقدر حدوث التحول إلى ابيضاض الدم النقوي الحاد بـ ١-٣,٥٪ من المرضى المعالجين بالفصادة وحدها.

ويعدّ العلاج بالفوسفور المشع ^{32}P من العوامل المؤهبة للإصابة بالسرطان وكذلك الكلورامبوسيل chlorambucil ومجموعة الأدوية المؤلكلة alkylating agents التي تزيد الخطورة بمقدار ١٥ مثلاً. وفي السنوات التالية للتشخيص يصاب ٤٠٪ من المرضى بالخثرات و١٥٪ بالنزيف ونحو ٢٠-٤٠٪ سيموتون من الخثرات و٥-١٠٪ من النزوف. وتكون نحو ثلثي الخثرات شريانية؛ والثلث وريدية، وتزداد نسب الحدوث عند كبار السن والمدخنين والسكريين والمصابين بقصور القلب الاحتقاني، وأخطرها على الإطلاق خثرات الوريد الكبدي والوريد المساريقي mesenteric vein. ويعتقد أن لزيادة اللزوجة (الناجمة عن زيادة الكريات الحمر إضافة إلى اضطراب وظائف الصفيحات وزيادة نشاط الكريات المحببة) دوراً في حدوث الخثرات.

تؤدي الفصادة إضافة إلى الأسبرين والأدوية الخافضة للصفيحات (حين ارتفاعها) إلى إنقاص حدوث الخثرات وتحسين الصورة السريرية للمرض والتخفيف من الأعراض مثل الصداع والدوار واحمرار الأطراف المؤلم، ويعد الـ anagrelide دواءً فعالاً في تخفيض عدد الصفيحات الدموية، ولذلك يؤدي إلى تخفيف الأعراض الناجمة عن الأذية الوعائية بسبب ارتفاع الصفيحات.

العلاج:

الفَصد phlebotomy يهدف للحفاظ على مستوى فيزيولوجي للهيماتوكريت أقل من ٤٥٪ للرجال وأقل من ٤٢٪ للنساء وأقل من ٣٧٪ للنساء الحوامل في الثلث الأخير من الحمل إضافة إلى الهيدروكسي يوريا أو الأدوية المثبطة لعدد الصفيحات أو وظيفتها. وفي المرضى الأصغر سناً قد يحتاج المريض إلى الفَصد مرّة أو مرتين أسبوعياً للسيطرة السريعة على الأعراض المصاحبة، وبعد الوصول إلى حالة عوز الحديد تجرى الفصادة مرّة كل ٣-٦ أشهر. أشارت الدراسات المبكرة إلى أن الفَصد المتكرر قد يزيد نسبة حدوث الخثرات ولاسيما عند كبار السن أو الأشخاص المصابين سابقاً بالخثرات؛ لذلك ينصح مع بدء الفصادة بإضافة الأدوية المثبطة لنخاع العظم ولاسيما عند المرضى فوق الـ ٦٠ سنة وكذلك عند الشباب المؤهبين - بسبب عوامل خطورة إضافية - لحدوث الخثرات أو لمن أصيبوا سابقاً بالخثرات.

الوقاية ضد الخثرات والعلاج العرضي:

للأسبرين بجرعة ١٠٠ملغ يومياً شأن أساسي في إنقاص معدل الخثرات والموت من أسباب قلبية وعائية عند المرضى المصابين، وقد بينت الدراسات السريرية التي أجراها Esclap على مجموعة مؤلفة من ٥١٨ مريضاً أن إعطاء الأسبرين قد خفض من نسبة الخثرات والموت من أسباب قلبية وعائية بنسبة ٦٠٪ بعد ٣ سنوات من المتابعة. وللأسبرين أيضاً أثر مهم في علاج حالات احمرار الأطراف المؤلم المصاحب والأعراض الوعائية الحركية المرافقة. وينصح كذلك بإضافة دواء هيدروكسي يوريا حين البدء بالفصادة للمرضى ذوي الخطورة العالية. ويجب تجنب التدخين واستخدام حبوب منع الحمل أو الهرمونات المعيضة. قد تعدّ الحكة عرضاً مزعجاً ينصح معه باستخدام مضادات الهيستامين أو الكوليسترامين أو المثبطات النوعية لإعادة التقاط السيروتونين serotonin reuptake inhibitors، ويستخدم الهيدروكسي يوريا والألفا إنترفيرون في الحالات المعندة. وكذلك تستخدم هذه الأدوية في حالة ضخامة الطحال المؤلمة، وقد يلجأ إلى إشعاع الطحال في حالات فشل العلاجات الدوائية أو عدم تحمّلها.

علاج الخثرات الحادة:

يشمل العلاج مضادات التخثر الجهازية كما في الخثرات

غير المرافقة لكثرة الحمر. ويجب السيطرة على ارتفاع الهيماتوكريت والصفيحات، ويتم العلاج لذلك بالفَصد سواء للكريات الحمر أم الصفيحات على نحو إسعافي لتخفيض مستوياتها لحدود مقبولة خلال فترة قصيرة. إضافة إلى مضادات التخثر الجهازية تعطى مضادات الصفيحات في الخثرات الشريانية، ويجب الانتباه لاحتمال زيادة النزوف مع هذه العلاجات.

العلاج بمضادات الانقسام الخلوي:

يعتمد استخدام هذه الأدوية على عمر المريض، ووجود ضخامة طحال مؤلمة، والحاجة إلى علاج ارتفاع الصفيحات.

إن استخدام هيدروكسي يوريا hydroxyurea يخفض نسبة الإصابة بالخثرات، ويسيطر على ارتفاع الصفيحات، ولكن بسبب الخوف من التأثيرات المسرطنة (وهي غير مؤكدة) لهذا العلاج لا ينصح باستخدامه بأعمار تحت الـ ٦٠ سنة.

يحسن استخدام ألفا إنترفيرون α interferon - تحت الجلد بجرعة ٣- ٥ ملايين وحدة ٣ مرات في الأسبوع - للأعراض السابقة، ويعدّ من الأدوية السليمة للاستخدام في أثناء الحمل. وبسبب الآثار الجانبية العديدة للإنترفيرون يجب أن يُحصر استخدامه في النساء الحوامل أو الأشخاص غير القادرين على تحمل الأدوية الأخرى.

والأناغراليد anagrelide مثبط لصنع البروستاغلاندين، ولا يعدّ مسرطناً، ويؤثر على نحو نوعي في تعداد الصفيحات الدموية من دون أن يؤثر في الكريات الحمر، وهو فعال في تخفيض نسبة الخثرات والنزوف والأعراض الوعائية الحركية من ١٧٪ إلى ٣٪ بعد سنة من الاستخدام. وإلى ٠٪ بعد سنتين. ومن الجدير بالذكر أن ثمنه يعادل عشرة أمثال ثمن الهيدروكسي يوريا، وهو كذلك لا يستخدم في أثناء الحمل بسبب احتمال التشوهات الجنينية. يعدّ الدواء موسعاً وعائياً؛ لذلك يجب استخدامه بحذر عند كبار السن والمصابين بأمراض قلبية. ومع التأثيرات الجانبية لهذا الدواء يرى بعضهم أنه الدواء الذي يجب اختياره عند علاج المرضى الشباب.

يستخدم pipobroman (مشتق الأميد المعتدل للبيرازين) في أوربا، وله خصائص مشابهة للهيدروكسي يوريا؛ إذ تشير الدراسات في أثناء عشر سنوات من المتابعة إلى أنه ينقص احتمال التحول إلى ابيضاض الدم النقوي الحاد لـ ٥٪ وحدوث الخثرات لـ ١٥٪ والتحول لتليف النخاع لـ ٩٪. وكذلك يؤدي الفوسفور المشع ^{32}P إلى زيادة خطورة السرطانات الدموية وغير الدموية ولاسيما عند إشراكه مع العوامل المؤلكلة أو الهيدروكسي يوريا؛ ولذلك ينصح باستخدامه بصفة علاج تلطيفي عند المرضى فوق الـ ٧٠ سنة من العمر.

زراعة نخاع العظم من متبرع:

يعتقد أن زراعة نخاع العظم تستبدل الخلايا الخبيثة، وتخفف تليف النقي، وتستعيد النشاط الطبيعي لمكونات النخاع. ويعتقد أن تحقيق الهوادة الكاملة مع زيادة معدل الأعمار أمر ممكن تحقيقه؛ ولاسيما في الحالات المتقدمة حيث يلجأ إلى الزراعة بديلاً علاجياً فعّالاً، وتختلف النتائج بحسب خبرة المركز وبحسب نوع العلاجات التحضيرية المستخدمة قبل الزراعة وكذلك بحسب مرحلة المرض.

ويهدف التوجه الحالي إلى استخدام الزراعة بديلاً علاجياً فقط عند المرضى الأصغر سناً ولديهم مرض ذو إنذار سيئ.

علاج ابيضاض الدم النقوي الثانوي:

يعالج بالطرق التقليدية لعلاج سرطانات الدم مع العلم أن نسب الاستجابة قليلة كما أن المضاعفات والوفيات عالية الحدوث، ولما كانت الاستجابة قصيرة فإنه ينصح بزراعة نخاع العظم بعد الهوادة عند المرضى الشباب الذين يتوافر لهم متبرع مناسب.

الحمل وداء كَثْرَة الحُمْر الحقيقيَّة:

يجب استخدام الهيبارين ذي الوزن الجزيئي المنخفض (LMWH) خلال فترات الحمل ومدة ستة أسابيع بعد الولادة عند النساء اللواتي في سوابقهن إسقاط أو تخثر وعائي، وينصح في بعض الحالات الأخرى باستخدام جرعات منخفضة من الأسبرين في أثناء الحمل واستخدام الهيبارين (LMWH) بعد الولادة. وبسبب عوز الحديد فغالباً ما ينصح باستخدام مركّبات الحديد؛ ولاسيما خلال الثلث الأخير من الحمل لتجنب الولادة بطفل ناقص الوزن. وبسبب فقر الدم الناجم عن تمدد البلازما في أثناء الحمل يجب الحفاظ على مستوى هيماتوكريت بمعدل ٣٦٪ في الثلث الأخير من الحمل؛ وذلك لإنقاص اللزوجة والمضاعفات النزفية والتخثرية. وعند الحاجة إلى الأدوية المضادة للانقسام يجب استخدام ألفاإنترفيرون دون غيره من الأدوية، ويفضل هذا الدواء عند الحوامل على الفصادة المتكرّرة.

آفات الكريات البيض الخبيثة

اضطرابات النقي التكاثرية

كثرة صفيحات الدم الأساسي

وسمة عشماوي

كثرة صفيحات الدم الأساسي essential thrombocythemia (ET) هو المرض الأكثر ندرة بين فئة الأمراض المسماة أدواء تكاثر النقي myeloproliferative disease، ومنها كثرة الكريات الحمر polycythemia vera وابيضاض الدم النقوي المزمن (CML) وتليف النقي (MF) ويميز منها بما يلي:

١- زيادة صفيحات الدم زيادة ثابتة مزمنة ومستمرة لعدة سنوات (غالباً ما تتجاوز ٦٠٠٠٠٠ صفيحة/ملل).

٢- زيادة كثافة خلوية النقي مع نشاط تكاثر الجمل الدموية الثلاث نشاطاً واضحاً ولاسيما جملة النواءات megakaryocytes التي تبدي تغيرات لا نموذجية atypical.

٣- غياب كثرة كريات الدم الحمر erythrocytosis.

٤- الفوسفاتاز القلوية في الكريات البيض سوية أو مرتفعة.

٥- غياب صبغي فيلادلفيا Philadelphia chromosome.

٦- الميل لوجود ضخامة طحال وزيادة الألياف بالنقي.

٧- غياب الأمراض التي يمكن أن تسبب كثرة صفيحات الدم على نحو ثانوي (ارتكاسي).

ترتفع صفيحات الدم في غالبية مرضى الـ ET ارتفاعاً طفيفاً مع انحراف نحو الأيسر أو من دون ذلك، وتشاهد ضخامة طحال متوسطة الشدة في نصف المرضى وفقر الدم الخفيف الشدة في الكثير من المرضى.

وصف Epstein وBoedl المرض أول مرّة عام ١٩٣٤. ومن مرادفات اسم المرض فرط صفيحات الدم الأولي وفرط صفيحات الدم النازف.

نسبة الحدوث ٠,١ لكل ١٠٠٠٠٠ مع تساوي نسبة إصابة النساء والرجال.

العمر المتوسط للإصابة - كما في باقي أدواء النقي التكاثرية - في الكهولة المتأخرة من ٥٠ إلى ٦٠ سنة، ولم تذكر إصابات عائلية.

الإمراض:

غير معروف على نحو دقيق، فقد دلت دراسات كثيرة على عدم تجانس الآلية الإمراضية؛ إذ يكون الخلل مرتبطاً بنسيلة وحيدة للخلايا الجذعية الدموية في بعض المرضى في حين يكون متعدد النسيلة في مرضى آخرين.

ومن جهة أخرى، ليس في الإمكان ربط الآلية الإمراضية لهؤلاء المرضى بخلل كمي أو نوعي في الثرمبوبويتين thrombopoietin (TPO) أو مستقبلاته إذ إن (TPO) المصل كان سوياً أو قليل الارتفاع في الـET وغير مختلف عن مثيله في مصل الشاهد أو مصل المرضى الذين يعانون كثرةَ صفيحات الدم الإرتكاسي.

الصورة السريرية:

يكشف المرض مصادفة في بعض الحالات في سياق اكتشاف ارتفاع صفيحات ضمن صيغة دموية مطلوبة لسبب ما إذ يكون المرض لاعرضياً؛ لكن أغلبية المرضى عرضيون عادة.

أكثر الأعراض شيوعاً النزوف التي تتوضع غالباً في الأغشية المخاطية للسبيل المعدي المعوي (نزوف هضمية) والغشاء المخاطي للأنف والبلعوم (الرعاف). أما النزوف الجلدية التي تميز نقص الصفيحات أو هشاشة الأوعية كما في الكدمات والنمشات والفرفريات فغير مألوفة في الـET. قد تتظاهر النزوف أحياناً بعد المداخلات الجراحية أو قلع الأسنان، وتعود هذه الاضطرابات النزفية إلى خلل في وظيفة الصفيحات platelets dysfunction واضطراب في التصاق (تكدس) الصفيحات aggregation.

قد يتظاهر المرض في حالات أخرى بالخثارات الشريانية أو الوريدية، وهنا يتعلق الأمر بانسداد الأوعية الكبيرة والشرايين المحيطية وشرايين الأحشاء (احتشاء عضلة القلب مضاعفة مألوفة)؛ لكن خثارات الأوعية الدقيقة هي الأكثر شيوعاً غالباً، وتتظاهر باضطراب توعية النهايات (الشعور ببرودة أو حرارة في نهايات الأصابع) والأحداث الخثارية الدماغية (السكتة الدماغية أو نوب نقص التروية الدماغية العابرة)، والصمات الرئوية عرض شائع. وكذلك انسداد أوعية البطن الكبيرة (انسداد وريد الباب) واحتشاء الطحال واحتشاء الأوعية المساريقية والأوردة فوق الكبد (بود - كياري).

يتضخم الطحال في ٣٠٪ إلى ٥٠٪ من المرضى، وتكون الضخامة خفيفة إلى متوسطة الشدة، ولا تصل إلى

الضخامات الشديدة أو العرطلة المشاهدة في بقية أدواء النقي التكاثرية كابيضاض الدم النقوي المزمن وكثرة الكريات الحمر.

هناك أعراض شائعة نسبياً في سياق المرض كوجود قرحات هضمية في ٤٠٪ من المرضى، وشعور الخدر أو النمل أو الحرارة في نهايات الأطراف في نحو ٥٠٪ من المرضى، كما يذكر الصداع أحياناً مع ارتفاع الضغط الشرياني المرافق أو من دون ذلك.

الموجودات المخبرية:

أهم الموجودات الأساسية ارتفاع صفيحات الدم التي يمكن أن تصل حتى خمسة ملايين صفيحة/ملم.

قد تشاهد بعض الصفيحات العملاقة وحتى قطع من النواءات في الدم المحيطي، وقد تشاهد صفيحات بأشكال لانموذجية مع ميل للتجمع والالتصاق والتراص.

وبدراسة وظائف الصفيحات قد يوجد اضطراب وظائفها بشكل اضطراب التكدس (اختبار الأدرينالين- الكولاجين أو ADP). وقد يتطاول زمن النزف.

ترتفع الكريات البيض ارتفاعاً خفيف الشدة عند ٦٠٪ من المرضى بما لا يتجاوز ٢٠ ألف كرية/ملم. وغالباً ما يوجد فقر دم خفيف الشدة صغير الكريات، الفوسفاتاز القلوية في الكريات البيض سوية أو مرتفعة قليلاً.

تحري صبغي فيلادلفيا سلبي، وحين تثبت إيجابيته فغالباً ما يتعلق الأمر بابيضاض نقوي مزمن مع ارتفاع صفيحات الدم ارتفاعاً لا نموذجياً.

يرتفع الـ LDH في ٢٠٪ إلى ٣٠٪ من المرضى، وكذلك يرتفع في حمض البول، وترتفع نادراً أرقام الكرياتينين.

والجدول التالي يبين النسب المئوية لأهم الأعراض والعلامات المخبرية:

- ارتفاع صفيحات الدم ١٠٠٪
- ارتفاع كريات الدم البيض في الدم المحيطي ٧٢٪
- اضطرابات الأوعية الدموية الدقيقة ٦٧٪
- خثرات شريانية ٤٨٪
- ارتفاع الفوسفاتاز القلوية في الكريات البيض ٤٠٪
- صمات رئوية ٣٣٪
- تليف نقي ٣١٪
- ارتفاع كرياتينين المصل ٢٩٪
- أعراض عصبية مختلفة ٢٨٪
- ارتفاع حمض البول في الدم ٢٨٪
- ارتفاع نازعة الهدرجين اللبنية LDH ٢٧٪
- تطاول زمن النزف ١٨٪
- نزوف أغشية مخاطية مختلفة ١٣٪
- خثرات وريدية ٧٪

تبدي دراسة نقي العظام فرط تصنع الجملة النقوية وجملة النواءات خاصة وعلى نحو أقل الجملة الحمراء. النواءات غالباً كبيرة (عملاقة) مع مظاهر سوء تصنع. ألياف النقي غير موجودة حين تشخيص المرض عادة، لكنها غالباً ما تظهر لاحقاً؛ ولكنها لا تصل إلى درجة التليف التي تكون في تليف النقي (IMF).

التشخيص:

إلى جانب الموجودات الأساسية المذكورة سابقاً، لا بد من الأخذ بالحسبان النقاط التالية:

١- تقييم حالة الأوعية على نحو منتظم بالدراسات الشعاعية والإيكودوبلر؛ ولاسيما عند الاشتباه بوجود ما يشير إلى خثارات في الأوعية الكبيرة أو الصغيرة.

٢- قياس وظائف الصفيحات ولاسيما فيما يتعلق بسلامة وظيفة التكدس aggregation؛ وذلك باستخدام الأدرينالين- ADP والكولاجين.

٣- يمكن اللجوء إلى الدراسات الصبغية ونفي اضطرابات النسيلة clonal للجمل الدموية أو إثباتها حين يكون التفريق عن كثرة صفيحات الدم الارتكاسي عسيراً.

التشخيص التفريقي:

يجب التفريق بين ارتفاع صفيحات الدم الأساسي وارتفاع صفيحات الدم الثانوي أو الارتكاسي المرافق لبعض الظواهر والأمراض كما يلي:

١- كثرة صفيحات الدم الثانوي الحاد reactive thrombocythemia:

أ- في أثناء الكروب stress وبعد العمليات الجراحية.

ب- النزوف.

ج- نوب انحلال الدم.

د- مرافق لبعض الأمراض الخمجية (ذات العظم والنقي أو التدرن).

هـ- حالة تخرب الأنسجة (التهاب المعثكلة الحاد أو احتشاء عضلة القلب أو الحروق أو الرضوض الشديدة).

و- بعد عمليات المجازات الإكليلية.

ز- الارتفاع السريع التالي لمعالجة نقص الصفيحات الأساسي ITP- بعد نقاهة النقي من المعالجة.

٢- كثرة صفيحات الدم الثانوي المزمن:

أ- فقر الدم بعوز الحديد.

ب- فقد وظيفة الطحال التلقائية (بالاحتشاءات مثلاً) أو الجراحية (استئصال الطحال لأي سبب).

ج- الخباثات malignancy والأورام الانتقالية واللمفومات.

د- بعض الأمراض الالتهابية المزمنة كما في التهاب المفاصل الرثياني والتهاب الأوعية وداء كرون والتهاب القولون التقرحي والداء الزلاقي (البطني) والساركوئيد.

هـ- القصور الكلوي ومتلازمة النفروز الكلوي.

علماً أن ارتفاع صفيحات الدم في الأمراض المذكورة يكون متوسط الشدة، ولا يتجاوز ٨٠٠ ألف صفيحة/مل، ويسهل تفريقه عن ارتفاع الصفيحات في الـ ET بوجود أعراض المرض الأصلي ووجود بعض العلامات المخبرية الموجهة مثل ارتفاع سرعة التثفل، وارتفاع الـ CRP ووجود الأضداد المصلية الخاصة بالأمراض الالتهابية.

إن تفريق الـ ET عن بقية أمراض النقي التكاثرية أصعب قليلاً بسبب تداخل الآلية الإمراضية والعلامات المخبرية؛ إذ قد يستحيل تفريقها عن كثرة الكريات الحمر الحقيقيPV اللانموذجية التي يكون فيها ارتفاع الكريات الحمر قليلاً (تالياً لنزف شديد) بسبب تشابه موجودات النقي وانخفاض مستوى الفوسفاتاز القلوية في الكريات البيض في كلا المرضين.

كذلك يصعب تفريق الـ ET عن داء تليف النقي (IMF) في مراحله البدئية التي ما تزال فيها ضخامة الطحال صغيرة وكذلك ألياف النقي في حدودها الدنيا، لكن الصورة السريرية تتكامل مع تقدم المرض بازدياد ضخامة الطحال لتصل إلى العرطلة (بسبب ازدياد تشكل الدم خارج النقي) وكذلك ازدياد الألياف الواضح في النقي.

المعالجة:

لا توجد معالجة نوعية تماماً للمرض، ومن المهم معرفة الوقت الذي تستطب المعالجة المثبطة لنشاط النقي؛ إذ إن هناك مرضى عدد الصفيحات لديهم عالٍ جداً لعدة سنوات من دون أعراض، ومن جهة أخرى فإن أغلب الأعراض حتى الوفيات مرتبطة في هذا المرض على نحو أساسي بالمضاعفات الخثارية أو النزفية. وفي كل الأحوال يجب معالجة هؤلاء المرضى وكذلك المرضى الذين ترتفع فيهم الصفيحات على نحو متسارع في صفيحات الدم (أكثر من ١,٥ مليون صفيحة/مل).

المعالجة المثبطة للنقي:

● **للعلاج المثالي عقاران:** البوسلفان **busulfan** والهدروكسي يوريا **hydroxyurea**، وذلك للعمل على خفض أرقام الصفيحات، ويلاحظ أن المقادير العلاجية هنا أقل من مثيلتها اللازمة لمعالجة ابيضاض الدم النقوي المزمن. وقد قل استخدام عقار البوسلفان بسبب تثبيطه غير العكوس للنقي aplasia أحياناً. يفيد عقار الأناغريليد anagrelide في خفض الصفيحات المعند على المعالجات السابقة.

● **المعالجة بالأدوية المؤلكلة**، قد تحمل خطر حدوث نوبة ابيضاضية.

● وأثبتت **المعالجة بالألفا إنترفيرون** فائدتها في خفض الصفيحات لدى بعض المرضى، وسمحت بمراقبة الأرقام الدموية مراقبة دقيقة مع تأثيرها الجيد في النشاط التكاثري للنقي عموماً؛ لكن صعوبة تحمل التأثيرات الجانبية تحد من استعمالها لدى المرضى.

بقية الإجراءات العلاجية:

أثّر استخدام الأسيدساليسيليك (الأسبرين) بالمقادير القليلة (١٠٠ ملغ) في المرضى الذين يميلون إلى الأحداث الخثارية تأثيراً جيداً واضحاً بتحسين الأعراض، لكن تطبيق هذا الدواء الوقائي يجب أن يحتفظ به فقط للمرضى الذين ليس لديهم أي قصة نزفية، وزمن النزف لديهم طبيعي.

في بعض الحالات النادرة لارتفاع الصفيحات الشديد غير المسيطر عليه والذي يترافق والنزوف الشديدة المهددة للحياة أو الخثارات يمكن خفض أرقام الصفيحات على نحو إسعافي بفصل الصفيحات عن البلازما thrombapheresis. كذلك قد يستطب نقل الصفيحات السريع في حالات النزوف الشديدة.

السير والإنذار:

متوسط البقيا في الـ ET ١٠ إلى ١٥ سنة، وهو يشابه البقيا في كثرة الكريات الحمر.

السبب الأساسي للوفيات هو المضاعفات الخثارية أو النزوف الشديدة. يتطور الداء في ٥٪ إلى ١٠٪ من المرضى إلى ابيضاض دم حاد acute leukemia. ويتطور في ٣٪ إلى كثرة الكريات الحمر؛ وفي ٤٪ إلى تليف النقي.

الاضطرابات اللمفية التكاثرية

عدنان سومان

أولاً- لمفومة هودجكن:

لمحة تاريخية:

وصف توماس هودجكن Thomas Hodgkin القصة السريرية والموجودات في هذا الداء بعد فحص الجثث التي شاهد فيها ضخامة العقد اللمفاوية والطحال ضخامة شديدة.

وصف العديد من الأطباء الخلايا العملاقة المميزة (النوعية) الموجودة في العقد اللمفاوية والطحال لدى مرضى مصابين بلمفومة هودجكن، وقد نسب شرف الوصف المجهري الأول للمفومة هودجكن إلى كارل ستيرنبرغ Carl Sternberg عام ١٨٩٨ ودوروثي ريد Dorothy Reed عام ١٩٠٢ اللذين اعتقدا مع غيرهما من الأطباء أن سبب لمفومة هودجكن كان خمجاً مرافقاً، وليس ورماً صرفاً في العقد اللمفاوية.

الوبائيات:

- **الجنس:** نسبة إصابة الذكور إلى الإناث ١,٤:١.
- **العمر:** توجد ذروتان للإصابة بلمفومة هودجكن، الذروة الأولى في أثناء العقد الثالث من العمر والذروة الثانية - بنسبة أقل - بعمر ٥٠ عاماً. وتختلف نسبة الإصابة بالنسبة إلى العمر بحسب النمط النسجي.
- **العرق:** تحدث الإصابة لدى الأمريكيين الأفارقة بنسبة أقل منها لدى القوقازيين.
- **التوزع الجغرافي:** يختلف توزع الإصابة بلمفومة هودجكن بحسب العمر على نحو واضح باختلاف المنطقة. فنسبة الإصابة في اليابان منخفضة ولا توجد ذروة عمرية باكرة، في حين تنزاح ذروة الإصابة باتجاه الطفولة في بعض البلدان النامية.

الأسباب وعوامل الخطورة:

سبب لمفومة هودجكن مجهول، ولا توجد عوامل خطورة محددة بدقة لتطور هذا المرض. ولكن لوحظت بعض الارتباطات التي تعد أدلة على عوامل مسببة محتملة منها:

١- العوامل العائلية: تفترض بعض الدراسات وجود تأهب وراثي للإصابة بلمفومة هودجكن؛ إذ تزيد نسبة الإصابة لدى اليهود ولدى أقارب الدرجة الأولى للمصابين بهذا المرض. والخطورة في الأشقاء تبلغ مثلين إلى خمسة أمثال، وتزيد هذه الخطورة لتبلغ نحو تسعة أمثال لدى الأشقاء من الجنس نفسه. كما تم ربط الإصابة بلمفومة هودجكن بأنواع محددة من الـ HLA.

٢- العوامل الفيروسية: هناك دلائل متزايدة على علاقة لمفومة هودجكن بمسببات فيروسية. أوضحت الدراسات الوبائية والمصلية على حد سواء علاقة الإصابة بلمفومة هودجكن بفيروس ابشتين بار (EBV) الذي عزل في ٢٠-٨٢٪ من العينات الورمية.

ليس هناك دراسات بلاسمية فيما يخص احتمال تزايد الإصابة بلمفومة هودجكن لدى المرضى حاملي فيروس عوز المناعة المكتسب HIV، بيد أن المرضى إيجابيي المصل والمصابين بداء هودجكن يكونون عادة متقدمين في العمر وتكون نتائج العلاج لديهم مخيبة للآمال.

المناعيات:

يساعد التنميط المناعي للخلايا التنشؤية في لمفومة هودجكن على التفريق بينها وبين حالات تنشؤية أخرى وتحديد النمط الفرعي تحديداً دقيقاً. تبدي خلية Reed-Sternberg على نحو عام إيجابية لـ CD30 (٨٠-١٠٠٪ من الحالات)، والـ CD15 (٧٥-٨٥٪ من الحالات)؛ وللبروتين المفعل الخاص بالخلايا البائية B-cell specific activating protein (BSAP) في (>٩٠٪ من الحالات). بيد أن- حتى في الحالات التي تكون فيها واضحة - نسبة ضئيلة فقط من الخلايا الورمية تبدي إيجابية لواسمات CD.BSAP. ويكون CD20 - وهو واسم مميز للسلسلة البائية - إيجابياً في نحو ٤٠٪ من الحالات في لمفومة هودجكن المدرسية (الكلاسيكية).

للتنميط المناعي في بعض الحالات الصعبة شأن مهم في التفريق بين لمفومة هودجكن وبين غيرها من الأمراض، وعلى نحو خاص، تكون لمفومة هودجكن المدرسية إيجابية لـ CD30 وCD15 وسلبية لـ CD45، في حين تكون لمفومة هودجكن العقيدية التي تسيطر فيها اللمفاويات nodular lymphocyte-predominant HL على العكس تماماً؛ أي سلبية لـ CD30وCD15 وإيجابية لـ CD45، أما التفريق بين لمفومة هودجكن المدرسية واللمفومة بائية الخلايا الغنية بالخلايا التائية T- cell-rich B-cell lymphoma فيكون بأن الأخيرة سلبية لـ CD30 وCD15 وإيجابية لـ CD20 وCD45.

الجينيات:

تبدي الخلايا التنشؤية الموجودة في لمفومة هودجكن

مراتبة (إعادة ترتيب) جين الغلوبولين المناعي وحيد النسيلة للغلوبولينات المناعية monoclonal immunoglobulin gene rearrangement في جميع الحالات تقريباً، مما يثبت نسيليتها ومنشأها البائي.

التشريح المرضي:

يعتمد تشخيص لمفومة هودجكن على وجود خلية Reed-Sternberg (R-S) ضمن وسط خلوي مناسب يتألف من خلايا لمفاوية وحمضات وخلايا ناسجة. وتعد لمفومة هودجكن مرضاً خبيثاً مميزاً من وجهة التشريح المرضي، ذلك أن الخلايا الورمية فيها تؤلف جزءاً ضئيلاً من مجموع الخلايا، في حين تشكل الخلايا الالتهابية الطبيعية الجزء الأعظم من الخلايا المكونة لهذه اللمفومة. كذلك قد يكون من الصعب إيجاد خلايا (R-S) في بعض العينات، كما قد توجد في بعض الأمراض خلايا مشابهة لـ R-S مما يجعل التشخيص التفريقي عملية صعبة.

تتصف خلايا (R-S) بحجمها الكبير ونواتها المضاعفة التي تحوي نوية حمضة كبيرة. ويوجد واسمان أساسيان للتزويد بمعلومات تشخيصية هما: (Leu-M1) CD15 و CD30، (Ber-H2) وهما موجودان في خلايا (R-S) وغير موجودين في الخلايا الالتهابية المحيطة.

ويعد التفعيل المستمر للعامل النووي nuclear factor (NF)-KB علامة مميزة للخلايا الورمية وخلايا (R-S) في لمفومة هودجكن، ويبدو أن العامل يتحكم بشبكة إشارات في هذه الخلايا مما يؤدي إلى تحريضها على النمو ومقاومتها للموت المبرمج.

الأنماط النسيجية:

توجد أربعة أنماط نسيجية للمفومة هودجكن بحسب تصنيف راي Rye classification الذي يعتمد على عدد خلايا (R-S) وشكلها وعلى الوسط الخلوي المحيط بها:

١- النمط المصلب العقيدي nodular sclerosis: وهو النمط الأكثر شيوعاً، يشاهد لدى الشباب (ولاسيما الإناث) ويكون في مرحلة باكرة فوق الحجاب الحاجز. ومن خصائصه المميزة وجود حجب من الكولاجين تفصل النسيج اللمفاوي إلى عقيدات مجهرية، وكذلك وجود نمط خاص من خلايا R-S تدعى الخلايا الجوبية lacunar cells.

٢- النمط مختلط الخلوية mixed cellularity: يلي النمط الأول من حيث الشيوع وهو أكثر مشاهدة لدى الذكور. يظهر على شكل ضخامة عقدية منتشرة أو مرض خارج عقدي مع أعراض جهازية مرافقة. تشاهد خلايا R-S بغزارة من دون وجود حجب كولاجينية مع وجود بعض التليفات ذات المظهر الشبكي أحياناً. وتتألف الرشاحة الخلوية الالتهابية من خلايا لمفاوية وحمضات ومعتدلات وخلايا ناسجة.

٣- نمط سيطرة اللمفاويات lymphocyte predominant: هو نمط قليل الشيوع يتميز بندرة خلايا R-S وكثرة الخلايا اللمفاوية التي توجد بشكل عقيدي أو منتشر. تبدي خلايا R-S تنميطاً بائياً (إيجابية CD20 وسلبية CD15) مما حدا الباحثين إلى افتراض نمط سيطرة اللمفاويات خباثة بائية ذات تنميط بائي ناضج مختلف عن بقية الأنماط النسيجية للمفومة هودجكن. **سريرياً:** يكون هذا النمط موضعاً والعلاج الشعاعي وحده فعال فيه، وقد ينكس متأخراً ونسبة البقيا فيه ممتازة.

يعرِّف تصنيف منظمة الصحة العالمية نمطاً آخر هو النمط الغني باللمفاويات lymphocyte rich، يشبه شكلياً نمط سيطرة اللمفاويات، بيد أن لخلايا R-S صفات شكلية وتنميطاً مدرسياً مختلفاً: أي إنها إيجابية لـ CD30 وسلبية لـ CD20 إضافة إلى أن اللمفاويات المحيطة هي خلايا تائية ارتشاحية. لا يبدي هذا النمط ميلاً إلى النكس المتأخر وتتم مقاربته بطريقة مماثلة لمقاربة الأنماط المدرسية.

٤- نمط نضوب اللمفاويات lymphocyte depletion: هو نمط نادر التشخيص ولاسيما بعد توافر الواسمات الضدية التي أبدت أن معظم الحالات التي كانت تشخص على أنها لمفومة هودجكن من هذا النمط ما هي في الحقيقة سوى لمفومة لاهودجكن تائية الخلايا T-cell NHL. تكون خلايا R-S في هذا النمط وافرة على عكس الرشاحة الخلوية المحيطة، وقد يرافقه تليف أو نخر منتشران. كثيراً ما يترافق هذا النمط والإصابة بفيروس عوز المناعة المكتسب HIV وغالباً ما يشخص لدى المسنين ولاسيما في البلدان النامية. يُشخص المرض في مراحله المتقدمة، ويتظاهر بإصابة خارج عقدية وسير عدواني، وإنذاره سيئ.

يبين الجدول (رقم١) التصنيفات المختلفة للمفومة هودجكن.

المظاهر السريرية وتقييم المريض:

● **الأعراض والعلامات:** تتظاهر لمفومة هودجكن لدى معظم المصابين بضخامة العقد اللمفاوية وخاصة في المناطق الرقبية وتحت الإبطية والمنصفية. في حين تتوضع الضخامات العقدية تحت الحجاب الحاجز لدى أقل من ١٠٪ من المرضى. ومع أن الضخامات المحيطية نادراً ما تصل إلى

تصنيف منظمة الصحة العالمية	تصنيف ريل REAL	تصنيف راي Rye	تصنيف لوكس وبتلر LukeS and Butler	تصنيف جاكسون وباركر Jackson and Parker
سيطرة الخلايا اللمفاوية العقيدية Lymphocyte predominant nodular	سيطرة الخلايا اللمفاوية Nodular lymphocyte predominant	سيطرة الخلايا اللمفاوية Lymphocyte predominant	خلايا لمفاوية أو ناسجة أو كلتاهما Lymphocyte and /or histiocytic, nodular	نظير الورم الحبيبي paragranuloma
هودجكن المدرسي classic HL	هودجكن المدرسي	---	خلايا لمفاوية أو ناسجة أو كلتاهما منتشرة Lymphocyte and /or histiocytic diffuse	----
هودجكن المدرسي الغني باللمفاويات lymphocyte - rich / classic HL	هودجكن المدرسي الغني باللمفاويات	---	---	----
تصلب عقيدي nodular sclerosis	تصلب عقيدي	تصلب عقيدي	تصلب عقيدي	ورم حبيبي granuloma
مختلط الخلوية mixed cellularity	مختلط الخلوية	مختلط الخلوية	مختلط الخلوية	---
نافذ اللمفاويات lymphocyte depleted	نافذ اللمفاويات	نافذ اللمفاويات	تليف منتشر diffuse fibrosis	ساركومة sarcoma
هودجكن مدرسي غير قابل التصنيف unclassifiable classic HL	---	---	شبكي reticular	---

الجدول (١) التصنيفات المختلفة للمفومة هودجكن

حجوم كبيرة إلا في الحالات المهملة؛ فقد يمكن أن تتشكل كتل منصفية عرطلة حتى مع غياب الأعراض السريرية الواضحة. أما الضخامات العقدية الصفاقية الكبيرة فأكثر شيوعاً لدى المرضى كبار السن. تكون العقد اللمفاوية المصابة غير مؤلمة بيد أن بعض المرضى يشعرون ببعض الألم في المناطق العقدية المصابة مباشرة بعد تناول الكحول. يعاني نحو ٢٥٪ من المصابين بلمفومة هودجكن أعراضاً جهازية تتضمن نقصاً كبيراً في الوزن (أكثر من ١٠٪ من الوزن الأساسي) وتعرقاً ليلياً وارتفاع حرارة مستمراً، تدل هذه الأعراض المدرسية - والتي تدعى أيضاً الأعراض B- على مرض منتشر أو متقدم موضعياً يحتاج إلى إقحام إحدى المعالجات الجهازية بصفتها جزءاً من الخطة العلاجية. قد تسبق الحكة - التي نادراً ما تكون شديدة - تشخيص لمفومة هودجكن بعدة سنوات، في حين يراجع بعض المرضى شاكين الإزعاج الذي تسببه الكتل المتضخمة كالسعال وبحة الصوت الناتجين من الضغط على الشجرة القصبية حين وجود إصابة منصفية، أو الآلام العظمية التالية لآفات انتقالية. ولما كانت لمفومة هودجكن قادرة على إصابة نقي العظم بشدة؛

فإن بعض المرضى يراجعون بأعراض فقر دم أو هبوط التعداد هبوطاً شاملاً. وقد ذكرت بعض المتلازمات العصبية أو الغدية نظيرة الورمية المرافقة للمفومة هودجكن، ولكنها نادرة للغاية.

● **الدراسات المخبرية والتصويرية:** حين يوضع تشخيص لمفومة هودجكن لابد من البدء بالفحوص الملائمة لتحديد المرحلة وامتداد المرض. وتستحق ثلاثة جوانب لتقييم المريض وقفةً مطولة وهي:

١- **أولاً:** لابد من تحديد امتداد المرض ضمن العقد اللمفاوية.

٢- **ثانياً:** من الضروري تقييم المواقع خارج اللمفاوية الأربعة التي لا تتعداها لمفومة هودجكن عادةً، وهي: نقي العظم والكبد والرئتان والعظام.

٣- **وأخيراً:** لابد من تقييم مدى تحمل بعض الأعضاء كالقلب والرئتين ونقي العظام للأذية التي قد تنجم عن العلاج والذي من المرجح أن يتضمن معالجة كيميائية أو شعاعية أو كلتيهما. ومن الواجب كذالك تقييم قدرة الأعضاء على الإطراح كالكبد والكليتين كي تعاير جرعات الأدوية بدقة. وبالإمكان تحقيق الأهداف الثلاثة على النحو الأمثل باستخدام الوسائل المخبرية والتصويرية المعيارية المتوافرة، (الجدول رقم٢ ورقم٣).

لا يضيف التصوير بالغاليوم gallium scanning الكثير على المعلومات التي يقدمها التصوير المقطعي المحوسب الدقيق مع أنه ما يزال شائع الاستخدام، كما أنه عرضة لنتائج إيجابية أو سلبية كاذبة، مما يحد من الفائدة التي يمكن أن يقدمها للمرضى لتحديد المرحلة. ولكن من جهة أخرى قد تستمر بعض الضخامات المتبقية في الصور المقطعية بعد إنهاء العلاج الكيميائي الأساسي ولاسيما في

- مراجعة التشريح المرضي.
- قصة مرضية كاملة للبحث عن الأعراض B أو غيرها من الأعراض الجهازية التي قد تفترض وجود مرض متقدم.
- فحص سريري لضخامات العقد اللمفاوية و الضخامات الحشوية.
- فحوص مخبرية:
× تعداد عام وسرعة التثفل.
× كرياتينين المصل، الفوسفاتاز القلوية، LDH، البليروبين، الكلسيوم،AST، رحلان بروتينات المصل (وتتضمن نسبة الألبومين).
- صورة صدر أمامية وجانبية.
- تصوير مقطعي محوسب (CT) للصدر والبطن والحوض.

الجدول (٢) الاختبارات المستخدمة لتقييم المريض المصاب بلمفومة هودجكن.

الحالة السريرية	الفحص
وجود الأعراض B أو WBC > ٤,٠ × ٩١٠/ل أو Hb > ١٢٠غ/ل للنساء و > ١٣٠غ/ل للرجال أو plts > ١٢٥× ٩١٠/ل.	بزل النقي + خزعة نقي العظم.
المرحلة IA أوIIA مع ضخامات عقد لمفية رقبية علوية.	فحص أنف وأذن وحنجرة.
ألم عظمي موضع ولا سيما في العمود الفقري أو الحوض.	صور شعاعية بسيطة للعظام.
نمط حياة يدل على الإصابة أو وجود إصابة بلمفومة هودجكن في أماكن غير اعتيادية.	أضداد فيروس عوز المناعة المكتسب HIV.

الجدول (٣) بعض الاختبارات الضرورية لبعض تظاهرات لمفومة هودجكن أو لحالات سريرية محددة.

الصدر. وهنا يأتي دور كل من التصوير بالغاليوم 67 أو التصوير البوزيتروني (PET) اللذين قد يفيدان كثيراً في تدبير المرضى ومتابعتهم في هذه الحالات.

يعد التصوير بالغاليوم دليلاً ذا حساسية عالية لوجود إصابة فوق الحجاب الحاجز ولاسيما لدى استخدام جرعة 10mCi؛ إضافة إلى تقنية التصوير المقطعي المحوسب (SPECT) بإرسال فوتون واحد. يدعم الحصول على نتيجة سلبية بالغاليوم افتراض عدم وجود داء فعال بعد إنهاء العلاج حتى حين وجود ضخامات متبقية في الصورة المقطعية. بيد أن هذه الدراسة تبقى دليلاً نسبياً وليس قاطعاً على وجود المرض أو غيابه.

أما التصوير البوزيتروني لكامل الجسم (PET) الذي يستخدم نشاط [^{18}F] fluorodeoxyglucose: فهو وسيلة تصويرية أكثر حساسية من التصوير بالغاليوم، بيد أنه يبقى كسابقه دليلاً غير قاطع على الشفاء التام بعد إعطاء المعالجة الكيميائية وحدها. ولا تزال المعلومات - حتى الزمن الحاضر- قاصرةً حول كفاية هذه الدراسات لتحديد ضرورة استخدام المعالجة الشعاعية للحقل المصاب بعد إنهاء المعالجة الكيميائية في المراحل الباكرة للمفومة هودجكن.

تصنيف مراحل لمفومة هودجكن:

يدعى نظام التصنيف المتبع في لمفومة هودجكن بنظام آن أربور Ann Arbor، وهي المدينة التي اجتمع فيها الخبراء للاتفاق على تعريفات ومعايير ثابتة. استطاع هذا النظام أن يثبت حتى الآن وما يزال مستخدماً. يصنف المرض فيه **في أربع مراحل:**

١- **المرحلة I** تتضمن إصابة مجموعة لمفاوية واحدة.

٢- **المرحلة II** تتضمن إصابة مجموعتين لمفاويتين أو أكثر على جانب واحد من الحجاب الحاجز.

٣- **المرحلة III** تمثل إصابة لمفاوية على جانبي الحجاب الحاجز.

وتعد كل من حلقة ڤالدير Waldeyer اللمفاوية في البلعوم الفموي والطحال مجموعة لمفاوية في نظام التصنيف هذا.

٤- **المرحلة IV** الإصابات خارج العقدية التي تضم إصابة نقي العظام والرئتين والعظام والكبد. أما وجود إصابة خارج عقدية بلمفومة هودجكن في مناطق أخرى فيجب أن يثير شكوكاً حول صحة التشخيص؛ أو تساؤلاً وبحثاً عن الإصابة بفيروس عوز المناعة المكتسب HIV.

يصنَّف المريض بعد تعيين المرحلة بحسب وجود الأعراض B أو غيابها، وهي ارتفاع الحرارة أو التعرق الليلي أو نقص الوزن. أما التفريق بين التصنيف السريري والتشريحي المرضي فقد عاد غير مستخدم بعد أن تم التخلي عن فتح البطن الاستقصائي. ويتم تصنيف المرضى جميعاً في الوقت الحاضرعلى أساس الفحص السريري والتقييم الشعاعي وخزعة العظم؛ أي إنه تصنيف سريري بحت.

الإنذار:

تحسن إنذار المرضى المصابين بلمفومة هودجكن على نحو كبير في نصف القرن المنصرم. ويسيطر عاملان أساسيان على إنذار هذا المرض وهما: العمر والمرحلة. يؤلف المرضى المسنون - أي الذين تبلغ أعمارهم ٦٥ إلى ٧٠ سنة - نحو ٦٪ من مرضى لمفومة هودجكن بيد أن نسبة شفائهم لا تتجاوز نصف النسبة في الأصغر عمراً. ينجم ذلك عن صعوبة إيصال كامل الجرعة لكبار السن بسبب الحالة الصحية والأمراض المرافقة لدى هذه الفئة العمرية، إضافة إلى قصور الأعضاء والمقاومة الداخلية في الشيخوخة. أما العامل المهم الثاني فهو المرحلة، ففي حين تتجاوز نسبة الشفاء ٩٠-٩٥٪ حين يراجع المرضى في مرحلة باكرة محدودة تهبط هذه النسبة إلى ٦٥-٧٠٪ لدى المصابين بمرحلة متقدمة. وهكذا يبقى العمر والمرحلة أهم عاملين إنذاريين للمرضى المصابين بلمفومة هودجكن. ويحدد الجدول رقم٤ العوامل الإنذارية السيئة في لمفومة هودجكن.

العلاج:

يعد الشفاء الكامل حالياً النتيجة المتوقعة لمعظم المعالجين من المصابين بلمفومة هودجكن. ومن هنا تأتي ضرورة محاولة الحدّ من عقابيل المعالجة بعيدة الأمد. ومع

الجنس	ذكر
العمر	> ٤٥سنة
المرحلة	IV
الخضاب Hb	< ١٠٥غ/ل
تعداد الكريات البيض WBC	< ١٥×١٠⁹/ل
تعداد اللمفاويات	< ٠,٦×١٠⁹/ل أو ٨٪ من صيغة الكريات البيض
البومين المصل	< ٤٠ غ/ل

الجدول (٤)
عوامل إنذارية سيئة في لمفومة هودجكن المتقدمة.

أن احتمال الشفاء في لمفومة هودجكن عال جداً؛ فإن توقعات البقيا ليست كما في الأشخاص الطبيعيين. وما زال المرضى المشفيون من لمفومة هودجكن يتوفون بنسب متزايدة بعد عدة عقود من الشفاء، ويعود جزء من هذه الخطورة على الأقل إلى نتائج العلاج المباشرة. ويقود هذا إلى تطبيق علاج أوّلي يحقق الشفاء التام لمعظم المرضى مع سميات ضئيلة، والاحتفاظ بالعلاج الثانوي الذي قد يكون أكثر سمية للذين ينكس فيهم المرض. توضع خطة واضحة للعلاج الأساسي بالاعتماد على المرحلة السريرية والأعراض B وحجم أكبر الكتل.

طرائق المعالجة:

١- المعالجة الشعاعية:

مبادئ المعالجة الشعاعية: بدأت المحاولات الأولى لعلاج لمفومة هودجكن بأشعة X عام ١٩٠١ بعد اكتشافات رونتجن Roentgen وبيكريل Becquerel وكوري Curies التي أظهرت أن العلاج بوساطة الأشعة X يؤدي إلى تقليص حجم العقد اللمفاوية المتضخمة على نحو مذهل، وتطورت تقنيات المعالجة الشعاعية الحديثة في العشرينيات بأعمال Gilbert، وهو معالج شعاعي سويسري. وتضمنت طريقته تطبيق المعالجة الشعاعية للعقد اللمفاوية واضحة الإصابة والعقد التي يتوقع إصابتها مجهرياً. وقد أعطت Peters دليلاً - في مقالتها التاريخية التي نشرت في American Journal of Roentgenology عام ١٩٤٠- على أن شفاء المرضى المصابين بلمفومة هودجكن المحدودة أمر ممكن الحدوث باستخدام المعالجة الشعاعية للعقد المصابة ومجاوراتها. بيد أن فكرة احتمال شفاء المراحل الباكرة من لمفومة هودجكن باستخدام جرعات عالية لتشعيع حقول واسعة لم تحظ بقبول سريع؛ إذ ظل معظم المرضى قبل الستينيات يتلقون جرعات صغيرة من الأشعة أو يتركون من دون علاج.

٢- المعالجة الكيميائية: بعد اكتشاف خصائص الخردل الآزوتي nitrogen mustard السامة للخلايا في الأربعينيات صُنع عدد من **الأدوية الفعّالة** في لمفومة هودجكن **مثل:** chlorambucil, cyclophosphamide, procarbazine, vinblastine, vincristine. وقد توقع الباحثون الحصول على نتائج أفضل باستخدام عدد من الأدوية التي لها طرائق عمل مختلفة من دون سميات مشتركة في آن معاً. وفي عام ١٩٧٦ طبق DeVita وزملاؤه معالجة كيميائية مشتركة تتضمن **أربعة أدويـــــــــــــة:** {nitrogen mustard, vincristine (oncovin), procarbazine, prednisone} (MOPP) وأفضت هذه المشاركة إلى نسب شفاء تتجاوز ٥٠٪ في المصابين بالمرحلتين IV,III من لمفومة هودجكن، وهكذا كان تطوير طريقة MOPP قفزة في عالم الأورام، إذ أظهر أن لمفومة هودجكن المتقدمة قابلة للشفاء. بعد ذلك قام Bonadonna وزملاؤه، بمحاولة لإيجاد طريقة لمعالجة المرضى الذين فشل لديهم العلاج بـ MOPP بوضع نظام ABVD أو ما يسمى الجيل الثاني الذي يضم الـ doxorubicin والـ bleomycin والـ vinblastine والـ dacarbazine وقد أظهرت الدراسات أن كلاً من ABVD وحده وABVD/MOPP متفوقان على MOPP وحده. إضافة إلى أن السميات الحادة وطويلة الأمد الناجمة عن الـ ABVD أقل بكثير من الناجمة عن الـ MOPP.

أما الجيل الثالث فيتضمن ما يدعى النظم المهجنة hybrid regimens، وجاء استخدامها انطلاقاً من الفكرة القائلة إن الاستخدام الباكر لجميع العناصر الفعالة سيساعد على تجنب نشوء ذراري مقاومة من الخلايا الورمية.

وقد أثبت نجاح الـ ABVD أن العناصر المؤلكلة ليست أساسية للتوصل إلى علاج شاف للمفومة هودجكن المتقدمة، بيد أن السمية الرئوية للـ bleomycin التي تكون واضحة لدى الأطفال أو لدى مشاركة العلاج الكيميائي مع تشعيع المنصف؛ ظلت عيباً كبيراً في الـ ABVD. وهكذا أصبحت بعض الأدوية التي أبدت فعالية كبيرة في علاج لمفومة هودجكن الناكسة مرشحة للاستخدام خطاً أولياً مما أدى إلى ظهور الجيل الرابع من النظم العلاجية للمفومة هودجكن وهي: stanfoer V، VAPEC-B, Chl VPP/EVA.

٣- المعالجة المشتركة: إن الهدف من إضافة وسيلة علاجية ثانية هو التغلب على المقاومة التي يبديها الورم تجاه الوسيلة الأولى. وحين إضافة التشعيع إلى المعالجة الكيميائية في لمفومة هودجكن؛ فإن جرعة كاملة من الأشعة قد تكون ضرورية للتغلب على المقاومة الأولية للمعالجة الكيميائية. ومن الجدير بالذكر هنا أن أهم عقابيل التشعيع المتأخرة يمكن الحد منها بتخفيض الجرعة الشعاعية؛ إذ أظهرت الدراسات أن خطورة الإصابة بخباثات ثانوية ولاسيما سرطان الثدي عند الإناث؛ يمكن أن تحد بإنقاص جرعة الأشعة المستخدمة. والسمية المتأخرة الثانية التي ترافق الجرعة الشعاعية؛ هي السمية القلبية الوعائية التي تزداد بازدياد الجرعة المستخدمة لتشعيع المنصف مما يرفع نسبة الوفيات الناتجة من أمراض قلبية.

يمكن استخدام مقاربة بديلة للحد من السميات الناتجة من مشاركة المعالجة الشعاعية والمعالجة الكيميائية، وهي

DOXORUBICIN-CONTAINING REGIMENS					
Regimen	Dose (mg/m²)	Route	Schedule (days)	Use of Radiotherapy	Cycle Length (days)
ABVD				—	28
Doxorubicin	25	IV	1,15		
Bleomycin	10	IV	1,15		
Vinblastine	6	IV	1,15		
Dacarbazine	375	IV	1,15		
EVA*				For bulky or residual disease	28
Etoposide	100	IV	1-3		
Vinblastine	6	IV	1		
Doxorubicin	50	IV	1		

STANDARD ALKYLATING AGENT-CONTAINING REGIMENS				
Regimen	Dose (mg/m²)*	Route	Schedule (days)†	Cycle Length (days)
MOPP				21
Mechlorethamine	6	IV	1,8	
Vincristine	1.4	IV	1,8	
Procarbazine	100	PO	1-14	
Prednisone	40	PO	1-14	
ChlVPP				28
Chlorambucil	6 (max 10)	PO	1-14	
Vinblastine	6	IV	1,8	
Procarbazine	100	PO	1-14	
Prednisone	40 total	PO	1-14	
COPP				28
Cyclophosphamide	650	IV	1,8	
Vincristine	1.4	IV	1,8	
Procarbazine	100	PO	1-14	
Prednisone	40	PO	1-14	
MVPP				42
Mechlorethamine	6	IV	1,8	
Vinblastine	6	IV	1,8	
Procarbazine	100	PO	1-14	
Prednisone	40 total	PO	1-14	
LOPP				28
Chlorambucil	10 total	PO	1-10	
Vincristine	1.4	IV	1,8	
Procarbazine	100	PO	1-10	
Prednisone	25	PO	1-14	

HYBRID REGIMENS				
Regimen	Dose (mg/m²)	Route	Schedule (days)	Cycle Length (days)
ChlVPP/EVA*				28
Chlorambucil	10 total	PO	1-7	
Vinblastin	10 total	IV	1	
Procarbazine	150 total	PO	1-7	
Prednisolone	50 total	PO	1-7	
Etoposide	200	IV	8	
Vincristine	2 total	IV	8	
Doxorubicin	50	IV	8	
MOPP/ABVD hybrid†				28
Mechlorethamine	6	IV	1	
Vincristine	1.4	IV	1	
Procarbazine	100	PO	1-7	
Prednisone	40	PO	1-7	
Doxorubicin	25	IV	15	
Bleomycin	10	IV	15	
Vinblastine	6	IV	15	
Dacarbazine	375	IV	15	
MOPP/ABV hybrid†				28
Mechlorethamine	6	IV	1	
Vincristine	1.4‡	IV	1	
Procarbazine	100	PO	1-7	
Prednisone	40	PO	1-14	
Doxorubicin	35	IV	8	
Bleomycin	10	IV	8	
Vinblastine	6	IV	8	

INTENSIVE INVESTIGATIONAL REGIMENS					
Regimen	Dose (mg/m²)	Route	Schedule	Use of Radiotherapy	Cycle Length
BLACOPP (escalated BEACOPP)†				For bulky or residual disease	28 days
Bleomycin	10	IV	Day 8		
Etoposide	100 (200)	IV	Days 1-3		
Doxorubicin	25 (35)	IV	Day 1		
Cyclophosphamide	650 (1250)	IV	Day 1		
Vincristine	1.4*	IV	Day 8		
Procarbazine	100	PO	Days 1-7		
Prednisonc	40	PO	Days 1-14		
G-CSF	- (+)	SQ	Day 8+		
Stanford V‡				For bulky disease	12 weeks
Mechlorethamine	6	IV	Wk 1,5,9		
Doxorubicin	25	IV	Wk 1,3,5,9,11		
Vinblastine	6	IV	Wk 1,3,5,9,11		
Vincristine	1.4	IV	Wk 2,4,6,8,10,12		
Bleomycin	5	IV	Wk 2,4,6,8,10,12		
Etoposide	60 × 2	IV	Wk 3,7,11		
Prednisone	40	PO	Wk 1-10 qod		
G-CSF			Dose reduction or delay		

الجدول (٥) البروتوكولات المستعملة في علاج لمفومة هودجكن.

المضاعفات القاتلة:
- الابيضاض النقوي الحاد AML. - لمفوما لاهودجكن المنتشرة عالية الدرجة. - الأورام الصلبة (سرطانا الرئة والثدي خاصة). - خمج معمم بعد استئصال الطحال أو تشعيعه (OPSI).
المضاعفات الخطرة:
- أذية العضلة القلبية الناتجة من التشعيع أو من الأنتراسيكلينات anthracyclines. - تليف الرئة الناتج من التشعيع أو البليومايسين bleomycin. - العقم في الجنسين. - خلل النمو لدى الأطفال واليافعين. - الأخماج الانتهازية. - مشاكل نفسية.
المضاعفات الثانوية:
- قصور الدرق المخبري أو السريري. - اضطراب مزمن في وظيفة الخلايا اللمفاوية.
الجدول (٦) المضاعفات الناتجة من معالجة لمفومة هودجكن.

تقليص امتداد الحقل المشعع. إذ أظهرت دراسات عدة تضمنت مرضى مصابين بمراحل باكرة للمفومة هودجكن؛ النتائج الجيدة حين مشاركة المعالجة الكيميائية بتشعيع الحقل المصاب involved field irradiation مقارنة باستخدام الأشعة وحدها في حقل واسع.

ومن الأدوية الكيميائية الحديثة التي تُجرب دواء الجمسيتابين gemcitabine. وتدل النتائج الأولية لاستعماله على جودة تأثيره ولكنه بحاجة إلى المزيد من الدراسة.

تعد **المعالجة المناعية الموجهة targeted immunotherapy** إحدى أهم المعالجات الجديدة الواعدة، فقد أظهر الـ rituximab فعالية في العديد من أنماط اللمفومات بائية الخلايا B-cell lymphomas. ولما كانت جميع الخلايا التنشؤية في لمفومة هودجكن التي تسيطر فيها اللمفاويات تبدي إيجابية CD20؛ فإن هذا يشير إلى إمكان معالجتها بـ rituximab. وتبدي النتائج الأولية لعدة دراسات صغيرة نسب استجابة تفوق ٥٠٪، بيد أن مدة الاستجابة بدت محدودة. يمثل علاج لمفومة هودجكن بالـ rituximab خياراً جذاباً لعدم وجود سميات تراكمية أو متأخرة باستعماله، ولكنه يجب أن يشترك والعلاجات التقليدية ليكون تأثيره واضحاً.

تدل فعالية أحد أنماط المعالجة المناعية الموجهة على أن أنماطاً أخرى قد تكون مفيدة. وإن العديد من هذه المعالجات تحمل أملاً كبيراً لمستقبل تدبير لمفومة هودجكن كالأضداد وحيدة النسيلة الموجهة ضد خلايا بائية أخرى، أو أضداد الخلايا اللمفاوية والعناصر الشعاعية المناعية radio-immunoconjugates، وجزيئات السموم المناعية immunotoxin molecules، ونوعية specificity كل من هذه التقنيات تبدو واعدة لتحسين فعالية العلاج مع تقليص السميات الحادة والمتأخرة إلى حدودها الصغرى.

ثانياً- لمفومة لاهودجكن:

تمثل لمفومة لاهودجكن ٤٪ من كل السرطانات، كما تسبب ٤٪ من كل الوفيات الناتجة من السرطان سنوياً.

حدوث لمفومة لاهودجكن في ازدياد مستمر في العقود الأربعة الماضية، وقد يكون لهذا علاقة بتزايد حدوث متلازمة نقص المناعة المكتسب (الإيدز) وتزايد زرع الأعضاء وأسباب أخرى غير معروفة.

لمفومة لاهودجكن أكثر شيوعاً عند الرجال من النساء، وعند العرق الأبيض أكثر من المجموعات العرقية الأخرى لأسباب غير معروفة، وقد يكون للوراثة أثر في جزء منها. وللاختلافات العرقية أثر في حدوث بعض الأنماط مثل اللمفومة الجريبية التي تؤلف الغالبية العظمى من حالات

لمفومة لاهودجكن في الدول الغربية ولكنها نادرة نسبياً في الدول النامية، وبعض أنماط لمفومة لاهودجكن شائعة على نحو خاص في بعض الدول وترتبط بالأخماج الفيروسية مثل فيروس أبستاين - بار EBV (لمفومة الخلايا القاتلة بطبيعتها في أمريكا الجنوبية وآسيا، ولمفومة بوركيت في إفريقيا) وفيروس HTLV (لمفومة ابيضاض الخلايا T عند البالغين في دول بحر الكاريبي وآسيا)، وفيروس التهاب الكبد C (بعض أنماط لمفومة الخلايا B في شمالي إيطاليا واليابان).

تكون معظم حالات لمفومة لا هودجكن فرادية من دون وجود عوامل وبائية خاصة.

أظهرت الدراسات أن التعرض للمبيدات الحشرية قد يكون له أثر في زيادة حدوث لمفومة لاهودجكن، وكذلك التعرض للمواد الكيميائية المستعملة في بعض المهن: (الكيميائيون، عمال النظافة، عمال الطباعة، عمال الأخشاب، العاملون في مجال التجميل والزينة وصباغات الشعر). وبعض العوامل الغذائية - مثل زيادة تناول البروتين ونقص تناول الفيتامينات والنباتات - قد تزيد من خطورة حدوث لمفومة لاهودجكن.

لا يترافق التعرض للتشعيع عموماً وخطورة عالية لحدوث لمفومة لاهودجكن.

وخطورة حدوث اللمفومة البطيئة النمو indolent عند الأشخاص الذين لديهم سوابق عائلية للمفومة أو للابيضاض تعادل ٣,٣ مثلاً عما في غيرهم.

يترافق نقص المناعة وزيادة حدوث لمفومة لاهودجكن، وأفضل مثال على ذلك زيادة حدوثها عند المصابين بالإيدز، وفي الحالات الأخرى التي تترافق مع نقص المناعة مثل الداء الرثياني، وداء جوغرن وزرع الأعضاء.

العامل الخمجي الأكثر مشاهدة في حدوث اللمفومة هو فيروس EBV الذي يترافق ومعظم أنماط لمفومة لاهودجكن سواء عند أسوياء المناعة أم مثبطي المناعة، وكذلك الخمج بـ HTLV، وHP (الملوية البوابية) الذي يعد العامل الخمجي الذي يسبب لمفومة MALT المعدية، واستئصال هذا الفيروس هو أحد المقاربات العلاجية لهذا النمط من اللمفومة.

ولم يتأكد من ترافق الخمج الفيروس HCV وزيادة خطورة لمفومة لاهودجكن لخلايا B.

تصنيف لمفومة لا هودجكن:

تتألف لمفومة لا هودجكن من مجموعة متغايرة من الخباثات اللمفاوية التي يختلف بعضها عن بعض بالمظاهر النسيجية ومنشأ الخلية السرطانية والتنميط المناعي الظاهري لها والاضطرابات الجزيئية والجينية وكذلك المظاهر السريرية ونتائج المعالجة والإنذار، وبسبب هذا الاختلاف فإنها تصنف في أنماط تشريحية مرضية خاصة.

وخلال العقود الثلاثة الماضية ظهرت تصانيف كثيرة أحدثها تصنيف REAL الذي قدم عام ١٩٩٤ وعدل من قبل منظمة الصحة العالمية في العام التالي ويسمى حالياً **تصنيف WHO/REAL**، ويضم جميع الخباثات اللمفاوية بما فيها اللمفومات والابيضاضات اللمفاوية؛ معتمداً ليس فقط على المظاهر النسيجية والسريرية بل على التنميط المناعي الظاهري (التلوينات المناعية) والوراثيات الخلوية والدراسات الجزيئية والوبائيات والعوامل الإمراضية، وهو بذلك يضم أنماطاً من لمفومة لاهودجكن غير موجودة في التصانيف السابقة مثل لمفومة خلايا المعطف، ولمفومة MALT، ولمفومة الخلايا T عند البالغين.

صنفت لمفومة لاهودجكن بحسب السير السريري في:

- **اللمفومات البطيئة indolent**: تعد البقيا فيه لمريض غير معالج بالسنوات.
- **اللمفومات العدوانية aggressive**: تعد البقيا فيه لمريض غير معالج بالأشهر.
- **اللمفومات العدوانية بشدة highly aggressive**: تعد البقيا لمريض غير معالج بالأسابيع.

كما صنفت بحسب منشأ الخلية السرطانية في

- لمفومة الخلايا B.
- لمفومة الخلايا T.
- لمفومة الخلايا NK (القاتلة بطبيعتها).

وعلى الرغم من أن داء هودجكن هو خباثة لمفاوية لكنه يصنف ضمن كيان منفصل لإنذاره الممتاز. ويوضح الجدول رقم (٦) تصنيف WHO/REAL:

والمهم في هذه الدراسة هي اللمفومات التي ستتم مناقشة أنماطها النسيجية كلاً على حدة.

١- اللمفومات البطيئة:

تمثل اللمفومات البطيئة ٣٥-٤٠٪ من لمفومة لاهودجكن المشخصة في الدول الغربية، وأكثرأنماط هذه اللمفومات هي اللمفومة الجريبية (٢٠٪) ولمفومة اللمفاويات الصغيرة (٥٪) ولمفومة خلايا المعطف (٧٪) ولمفومة المنطقة الهامشية خارج العقدية (٥٪)، أما بقية الأنماط فنادرة الحدوث.

أ- لمفومة اللمفاويات الصغيرة B- cell small lymphocytic lymphoma:

يسجل في تصنيف WHO/REAL مع (B-chronic lymphocytic leukemia) B-CLL تحت الصنف نفسه لأنهما

١- اللمفومات البطيئة: **لمفومات الخلاياB:** - لمفومة اللمفاويات الصغيرة/CLL الخلاياB (الابيضاض اللمفاوي المزمن). - لمفوما lymphoplasmocytic (± داء والدنستروم). - الورم النقي المتعدد / ورم البلازميات. - ابيضاض الخلية المشعرة. - اللمفومة الجرابية (درجة I وII). - لمفومة خلية B المنطقة الهامشية. - لمفومة خلايا المعطف. لمفومة الخلايا T: - ابيضاض اللمفاويات الحبيبية الكبيرة لخلايا T. - الفطار الفطراني. - ابيضاض طليعة لمفاويات الخلايا T. لمفومة الخلايا NK: ابيضاض اللمفاويات الحبيبية الكبيرة لخلايا NK. **٢- اللمفومات العدوانية:** - اللمفومة الجريبية (درجة III). - اللمفومة كبيرة الخلايا B المنتشرة. - لمفومة الخلايا T المحيطية. - اللمفومة الكبيرة غير المتمايزة mull cell/T. **٣- اللمفومات العدوانية بشدة:** - لمفومة بوركيت. - لمفومة / ابيضاض بطلائع الأرومات اللمفاوية. - لمفوما/ ابيضاض الخلايا T عند البالغين. لمفومة / ابيضاض بطلائع الأرومات اللمفاوية T.
الجدول (٦) تصنيف WHO/REAL للمفومة لاهودجكن.

يعدان مرضاً واحداً بمراحل مختلفة، إذ يتصف كلاهما بوجود لمفاويات صغيرة مدورة بوظيفة سيئة وحيدة الشكل، تتوضع في الدم المحيطي والنقي والعقد اللمفاوية وذلك بالنسبة إلى B-CLL، أما الشكل الثاني فيتميز بارتشاح هذه الخلايا في الأنسجة، وفي حين يؤلف B-CLL ٩٠٪ من الابيضاضات اللمفاوية المزمنة في الدول الغربية؛ فإن أقل من ١٠٪ منها تتظاهر بصورة غير ابيضاضية بشكل إصابة عقدية فقط (بشكل لمفومة اللمفاويات الصغيرة)، وهي تؤلف أقل من ٥٪ من كل حالات لمفومة لاهودجكن.

متوسط عمر الإصابة ٦٥ سنة، ويراجع المرضى الطبيب بسبب الضخامات العقدية المعممة غير المؤلمة التي تكون موجودة غالباً منذ عدة سنوات، ويكون ٨٣٪ منهم بمرحلة IV، والأعراض الجهازية B تحدث في أقل من ثلث المرضى وإصابة النقي تكون موجودة في ٧٥٪ (لمفاويات صغيرة بالنقي > ٣٠٪)، والدم المحيطي قد يكون طبيعياً أو يظهر ارتفاعاً متوسط الشدة في اللمفاويات.

يلاحظ وجود نظير بروتين (بارا بروتين) في الدم في ٢٠٪ من الحالات أو نقص غاما غلوبولين في ٤٠٪ منها.

متوسط البقيا ٩ سنوات ولكنه يختلف بحسب المرحلة وبحسب العوامل الإنذارية، وللاضطرابات الصبغية والتنميط المناعي أهمية في الإنذار.

قد تتحول لمفومة اللمفاويات الصغيرة وB-CLL إلى شكل أكثر عدوانية هو اللمفومة كبيرة الخلايا المنتشرة B (متلازمة ريختر) التي تتظاهر بنمو الكتلة الورمية نمواً سريعاً وارتفاع

LDH وظهور الأعراض B وتكون البقيا المتوقعة عندئذ قصيرة.

ب- لمفومة البلازميات اللمفاوية (± داء والدنستروم) lymphoplasmocytic lymphoma: هي لمفومة على حساب الخلايا B، تتكون من تكاثر منتشر لخلايا B صغيرة وبلازميات وناسجات تصيب العقد اللمفاوية والنقي والطحال. يوجد عادة بروتين IgM وحيد النسيلة مع الأعراض الناجمة عن فرط اللزوجة والغلوبولينات القرية، ويترافق هذا الاضطراب وداء والدنستروم. وهي تؤلف ١,٢٪ من كل حالات لمفومة لاهودجكن، ومتوسط عمر الإصابة بها ٦٥ سنة، ويكون أكثر من ٧٠٪ من المرضى بالمرحلة IV حين التشخيص بسبب إصابة النقي، كما تشيع إصابة العقد اللمفاوية والطحال. أما الأعراض B وارتفاع LDH فغير شائعة.

وقد تبين أن الحالات التي تترافق والغلوبولينات القرية لها علاقة بالخمج بـ HCV، ومعالجة هذه الحالات بالأنترفرون لإنقاص الحمل الفيروسي تترافق وتراجع اللمفومة.

السير السريري بطيء ومتوسط البقيا ٥-٧ سنوات، والبقيا لمدة ٥ سنوات ٥٨٪.

ج- اللمفومة الجريبية (درجة I وII) follicular lymphoma (grade I, II):

تعدّ اللمفومة الجريبية اللمفومة الأكثر شيوعاً بين اللمفومات البطيئة، وكانت تسمى سابقاً لمفومة مركز الجريب follicle center lymphoma، وهي تتركب من خلايا مركزية centrocyte مسيطرة وأقل منها خلايا أرومات مركزية centroblast، وتختلف النسبة بين هذين النوعين من الخلايا من حالة إلى حالة أخرى، وتزداد صفة الورم العدوانية مع ازدياد عدد الأرومات المركزية وتصنف بذلك في **(٣) درجات**. وتعد الدرجة I وII من اللمفومات **البطيئة** أما الدرجة III فتسلك سيراً عدوانياً وتصنف ضمن اللمفومات **العدوانية** وتتطلب مقاربة مختلفة.

وإضافة إلى اللمفومات الجريبية النموذجية هناك **نمطان مختلفان لهما علاقة باللمفومات الجريبية هما:**

- **لمفومة مركز الجريب الجلدية الأولية** primary cutaneous follicle center cell lymphoma: التي تحدث في الرأس والجذع وتميل لأن تبقى موضعة في الجلد.
- **ولمفومة مركز الجريب المنتشرة** diffuse follicle center cell lymphoma: وهي لمفومة نادرة، ونادراً ما تشخص من دون إجراء التنميط المناعي.

تأتي اللمفومات الجريبية في الدرجة الثانية من الشيوع فهي تؤلف ٢٠٪ من كل حالات لمفومة لاهودجكن وأكثر من ٧٠٪ من اللمفومات التي كانت تسمى منخفضة الدرجة، واللمفومة الجريبية درجة I هي الأكثر شيوعاً وتأتي في المرتبة الأولى، متوسط عمر الإصابة ٦٠ سنة مع رجحان خفيف لإصابة النساء.

هذه اللمفومات أقل شيوعاً في آسيا وعند السود، ويتظاهر المرض عادة بضخامات عقدية غير مؤلمة في العنق والإبط والمغبن وغالباً ما تكون موجودة منذ فترة طويلة مع فترات من زيادة الحجم وفترات من نقصه.

تصاب عقد سرة الرئة والعقد المنصفية غالباً، وقد تظهر في بعض المرضى كتل بطنية كبيرة لا عرضية مع مظاهر هضمية أو من دون ذلك. ويرى في ٢٠٪ من المرضى الأعراض B وارتفاع LDH، ولا ترافق اللمفومات الجريبية اضطرابات مخبرية نوعية.

يختلف السير السريري من حالة إلى أخرى فقد يبقى المرض في بعض المرضى عدة سنوات من دون الحاجة إلى المعالجة مع فترات من زيادة حجم الضخامات العقدية ونقصها، ويتظاهر في آخرين بمرض منتشر ونمو سريع يتطلب المعالجة بسبب الضخامات العقدية الشديدة أو الضخامة الحشوية الشديدة أو الانسداد اللمفاوي أو انسداد عضو أجوف، متوسط البقيا في المرحلتين III، IV ٧-١٠ سنوات. ومعدل الوفاة ٨٪ سنوياً.

قد تتحول الآفة إلى اللمفومة كبيرة الخلايا المنتشرة، سواء أكانت المعالجة هجومية أم محافظة، ويحدث هذا التحول بمعدل ٥-١٠ ٪ سنوياً معتمداً على كثرة الأرومات المركزية.

د- لمفوما المنطقة الهامشية B marginal zone B-cell lymphoma:

تضم **(٣) كيانات مستقلة تتشابه** من حيث **التشريح المرضي والتنميط المناعي والصفات الجزيئية والجينية** ولكنها **تختلف سريرياً وهي:**

- لمفومة المنطقة الهامشية الطحالية splenic marginal zone lymphoma: (± لمفاويات زغابية villous lymphocytes).
- لمفومة المنطقة الهامشية (خارج العقدية) أو لمفومة mucosa associa- ted lymphoid tissue (MALT)، marginal zone lymphoma MALT.
- لمفومة المنطقة الهامشية العقدية nodal marginal zone B-cell lymphoma.

(١)- لمفومة المنطقة الهامشية الطحالية (+ لمفاويات زغابية): هي لمفومة على حساب لمفاويات B صغيرة تصيب الطحال، وعقد سرة الطحال ونقي العظم، كما توجد الخلايا الورمية في الدم المحيطي، وتأخذ اللمفاويات نموذجاً زغابياً. وهي تؤلف أقل من ٥٪ من كل حالات لمفومة لاهودجكن، ومتوسط عمر المصابين ٦٥ سنة والمرض غير شائع قبل ٥٠ سنة.

يتظاهر المرض نموذجياً بضخامة طحال (غالباً مع فرط طحالية) وفرط اللمفاويات بالدم من دون ضخامة العقد المحيطية، وتشيع فيها إصابة الدم المحيطي والنقي وارتشاح الكبد، يظهر المرض بمرحلة IV حين التشخيص في أكثر من ٩٠٪ من المرضى. سير المرض بطيء جداً والبقيا أكثر من ١٠ سنوات في أكثر من ٧٠٪. وهذا النمط من اللمفومة مقاوم للمعالجة الكيميائية الفعالة المستخدمة في معالجة B-CLL مقاومة شديدة. المعالجة المختارة هي استئصال الطحال، وقد يتلوه هدوء طويل الأمد، وتشبه بقية اللمفومات البطيئة باحتمال تحولها إلى نمط عدواني.

(٢)- لمفومة المنطقة الهامشية خارج العقدية أو لمفومة MALT: تتألف من لمفاويات B صغيرة تصيب الأنسجة اللمفاوية المرافقة للمخاطيات، وهي تؤلف ٥٪ من كل حالات لمفومة لاهودجكن، والمعدة أكثر المواقع إصابة ولكن معظم اللمفومات المنخفضة الدرجة - (أو ما تسمى لمفومات كاذبة) في الرئة والدرق والكبد والمعثكلة والكلية والجلد والنسج الرخوة والثدي والغدد الدمعية والغدد اللعابية والحجاج - هي من هذا النمط.

تترافق لمفومة MALT على نحو شائع وحالات التهابية مزمنة مثل متلازمة جوغرن في النكفة، والتهاب الدرق لهاشيموتو، والتهاب المعدة بـ Hp (الحلزونيات البوابية).

تتظاهر معظم الحالات بشكل مرض موضع بمرحلة I وII خارج عقدي. وقد تتظاهر بأعراض داء قرحي أو ألم بطني، أو متلازمة الجفاف أو كتلة في موقع الإصابة، الأعراض B غير شائعة، وتحدث الإصابة في كل الأعمار.

قد يحدث الانتشار والنكس وغالباً ما يكون إلى مواقع خارج عقدية أخرى موضعية أو إلى النقي في ٣٠٪ من الحالات وغالباً ما يحدث ذلك في المراحل المتأخرة، السير بطيء جداً والبقيا لمدة ١٠ سنوات في أكثر من ٨٠٪.

ومن **الأمثلة** على هذا النمط من اللمفومات المرض المعروف باسم لمفومة البحر الأبيض المتوسط أو مرض السلسلة الثقيلة الفا أو مرض الأمعاء الدقيقة التكاثري المناعي (IPSID) وهو يحدث عند الشباب في دول شرق البحر المتوسط وقد يستجيب للمعالجة بالصادات.

(٣)- لمفومة المنطقة الهامشية العقدية: وهي شكل من لمفومة المنطقة الهامشية في العقد اللمفاوية، كانت تسمى monocytoid lymphoma، متوسط عمر المصابين ٦٠سنة مع رجحان إصابة النساء، وتترافق والآفات المناعية الذاتية مثل متلازمة جوغرن. وهي مرض نادر تشكل ١٪ من حالات لمفومة لاهودجكن، ومعظم الحالات لاعرضية وتتظاهر بمرض عقدي غير كبير معزول أو معمم وغالباً ما تكون بمرحلة باكرة I أو II، يكون السير السريري بطيئاً ومتوسط البقيا أكثر من ١٢ سنة مع أنها قد تتحول إلى نمط نسيجي أكثر عدوانية.

هـ- لمفومة خلايا المعطف mantle cell lymphoma:

هي على حساب الخلية B الناضجة، تؤلف ٧٪ من لمفومة لاهودجكن عند البالغين في الدول الغربية، ومتوسط عمر الإصابة ٦٣ سنة ومعظمهم من الرجال (٧٥٪)، يتظاهر المرض في ٧٠٪ بمرحلة متقدمة، وثلث المرضى لديهم الأعراض B. تتضمن مواقع الإصابة العقد اللمفاوية والطحال وحلقة فالداير والنقي (> ٦٠٪) والدم المحيطي (٢٥-٥٠٪) والمواقع خارج العقدية مثل الجهاز الهضمي حيث قد تتظاهر بشكل سلائل معوية متعددة، أما إصابة الجهاز العصبي المركزي فنادرة (أقل من ٥٪) ويرافق عادة الطور الابيضاضي للمرض، وقد تحدث ضخامة الطحال مع غياب الضخامات العقدية.

السير السريري متوسط العدوانية، ومتوسط البقيا ٣-٤ سنوات، المعالجة بالأنظمة التي تضم الأنتراسيكلينات لم تحسن الإنذار، والنتائج الأولية لزرع النقي بعد جرعات عالية من المعالجة الكيميائية مخيبة للآمال.

و- الفطار الفطراني mycosis fungoides:

الفطار الفطراني ومتلازمة سيزاري هي مجموعة من لمفومة لاهودجكن البطيئة خارج العقدية على حساب الخلايا T مع إصابة أولية في الجلد، وهي تختلف عن بقية لمفومات الخلايا T الأولية الجلدية بالمظاهر السريرية والنسيجية.

هذه اللمفومة غير شائعة إذ تؤلف ٥٪ من حالات لمفومة لاهودجكن وذروة الحدوث بعمر ٥٥-٦٠ سنة مع رجحان إصابة الذكور، تتظاهر سريرياً بشكل طفح جلدي بطيء مع لطخات أو لويحات وسفية محمرة غالباً ما تشبه الاضطرابات الجلدية الشائعة مثل الأكزيمة أو الصداف. متوسط البقيا ١٤ سنة، وقد تتحول إلى اللمفومة كبيرة الخلايا الجلدية ويصبح الإنذار أسوأ؛ إذ يصبح متوسط البقيا ٣ سنوات.

أما متلازمة سيزاري Sezary فتتصف باحمرار في الجلد المعمم مع ضخامة العقد اللمفاوية ووجود الخلايا T اللانموذجية (خلايا سيزاري) في الدم المحيطي، وهي أسوأ إنذاراً من الفطار الفطراني.

٢- اللمفومات العدوانية:

تمثل اللمفومات العدوانية نحو ٥٠٪ من لمفومة لاهودجكن المشخصة، وأكثر أنماطها شيوعاً اللمفومة الجريبية درجة III (٣٠٪) ولمفومة الخلايا T المحيطية (١٥٪).

أ- اللمفومات الجريبية (درجة III) follicular lymphoma (grade III):

تسمى أيضاً اللمفومة كبيرة الخلايا الجريبية، وتختلف عن بقية اللمفومات الجريبية (درجة I، II) بأنها ترتشح بالنقي بدرجة أقل وإصابة الدم المحيطي فيها غير شائعة، تتظاهر بضخامات عقدية كبيرة. والتظاهرات السريرية والسير السريري ونتائج المعالجة تشبه اللمفومة كبيرة الخلايا المنتشرة لذلك تصنف ضمن اللمفومات العدوانية.

ويعكس اللمفومة كبيرة الخلايا المنتشرة يبقى معدل النكس فيها عالياً بعد المعالجة الكيميائية ولكن البقيا طويلة.

ب- اللمفومة كبيرة الخلايا B المنتشرة diffuse large B-cell lymphoma:

هي أكثر نمط نسيجي شيوعاً في لمفومة لاهودجكن إذ تؤلف ٣٠٪ منها، وهي تحدث على حساب اللمفاويات B التي تكون كبيرة الحجم وبنموذج منتشر، ولها عدة أشكال بحسب صفات الخلايا، منها:

(١)- اللمفومة كبيرة الخلايا B الغنية بالخلايا الناسجة أو/ الخلايا T (T cell/histiocytes rich large B- cell lymphoma): تحدث على حساب لمفاويات B كبيرة الحجم، وتشبه داء هودجكن نمط سيطرة اللمفاويات أو مختلط الخلايا، ولكنها تختلف عنه بأنها تتظاهر بمرض منتشر يصيب الكبد والطحال مع بقيا سيئة.

ومنها: لا نمط داء الورم الحبيبي شبه اللمفاوي lymphomatoid granulomatosis: وهو يتظاهر بمرض خارج عقدي يصيب الرئة (أكثر مواضع الإصابة شيوعاً) والدماغ والكلية.

تصيب اللمفومة كبيرة الخلايا المنتشرة متوسطي الأعمار وكبار السن إذ إن متوسط عمر الإصابة ٦٤ سنة، وتتظاهر نموذجياً بكتلة عرضية تكبر بسرعة يعود معظمها إلى الضخامات العقدية ولاسيما في العنق والبطن، بيد أن المرض قد يتظاهر بشكل خارج عقدي وذلك في ٤٠٪ من الحالات، والمواقع الشائعة هي الجهاز الهضمي والخصية ونقي العظم والدرق والغدد اللعابية والجلد والجهاز العصبي المركزي.

توجد الأعراض الجهازية في ٣٠٪ من المرضى، وارتفاع LDH عند أكثر من ٥٠٪. تتصف هذه اللمفومة بأنها غازية بشدة وقد تضغط الأوعية الدموية والطرق التنفسية والأعصاب المحيطية وتآكل العظم.

(٢)- اللمفومة كبيرة الخلايا B المنصفية الأولية primary mediastinal large cell lymphoma: وهي شكل من اللمفومة كبيرة الخلايا B تصيب المنصف على نحو أولي، (غدة التوتة thymus)، وهي تؤلف ٢,٤٪ من مجموع حالات لمفومة لاهودجكن، مع سيطرة إصابة النساء قليلاً، متوسط سن الإصابة العقد الرابع.

يتظاهر المرض بكتلة منصفية في المنصف الأمامي، غازية موضعياً من منشأ التوتة مع انضغاط الطرق التنفسية وانسداد الأجوف العلوي على نحو شائع حيث تحدث متلازمة الأجوف العلوي في ٥٧٪.

قد يحدث النكس ويميل لأن يكون في المواقع خارج العقدية، أما الإنذار والمعالجة فما زالت الدراسات مختلفة بشأنها.

(٣)- اللمفومة كبيرة الخلايا B داخل الأوعية intravascular large cell lymphoma: هي حالات نادرة من اللمفومة كبيرة الخلايا B، تظهر بتكاثر الخلايا الورمية المنتشر في لمعة الأوعية الصغيرة لمعظم الأعضاء من دون وجود كتلة واضحة خارج الأوعية أو ابيضاض، ويعرف هذا الشكل من اللمفومة بأسماء عديدة مثل: angiotropic lymphoma -angioendotheliomatosis - intravascular lymphomatosis.

يتظاهر المرض بأعراض مبهمة متغايرة تنجم عن سوء وظيفة العضو التالي للانسداد الوعائي التي قد تكون عابرة، ويشيع في هذا الشكل حدوث الحمى والطفح الجلدي والعلامات العصبية المترقية بسرعة والمسيطرة (العته).

ج- لمفومة الخلايا T المحيطية والخلايا NK:

وهي تضم مجموعة متغايرة من اللمفومات العدوانية التي تؤلف أقل من ١٥٪ من كل حالات لمفومة لاهودجكن عند البالغين، وهي على حساب الخلية T المحيطية: أي التي نضجت في التوتة وسلبية TdT، أو على حساب الخلية NK (القاتلة بطبيعتها)، وتضم:

- لمفومة الخلايا T المحيطية غير المصنفة peripheral T-cell lymphoma unspecified.

● اللمفومة كبيرة الخلايا غير المتمايزة، النمط الجهازي الأولي anaplastic large cell lymphoma, primary systemic type.

● لمفومة الخلايا T بالأرومات المناعية الوعائية angioimmunoblastic T- cell lymphoma.

● لمفومة الخلايا NK/T خارج العقدية، النمط الأنفي extranodal T/NK cell lymphoma، nasal type.

● لمفومة الخلايا T الشبيهة بالتهاب السبلة الشحمية تحت الجلد subcutaneous panniculitis-like T- cell lymphoma.

● لمفومة الخلايا T، نمط الاعتلال المعوي enteropathy- type, T-cell lymphoma.

● لمفومة الخلايا T غاما/دلتا الطحالية الكبدية hepatosplenic gamma/delta T -cell lymphoma.

٣- اللمفومات الشديدة العدوانية:

تمثل اللمفومات العدوانية بشدة ١٠-١٥٪ من لمفومة لاهودجكن في الدول الغربية، وكل أنماط هذه اللمفومة غير شائعة.

لمفومة بوركيت Burkitt's lymphoma: تعد لمفومة بوركيت والابيضاض بخلايا بوركيت تظاهرات مختلفة للمرض نفسه وتصنفان معاً في تصنيف WHO/REAL، أما اللمفومة الشبيهة ببوركيت Burkitt-like lymphoma فهي تشكل الاختلافات المورفولوجية للمفومة بوركيت وتعامل مثلها، وجميعها على حساب الخلية B.

أما الأنواع الأخرى فهي قليلة الشيوع.

التقييم الأولي للمفومة لاهودجكن:

يماثل تقييم داء هودجكن ويضم القصة المرضية والفحص السريري والدراسات النسيجية والشعاعية والمخبرية مع التركيز على نقاط معينة.

١- القصة السريرية:

يبدأ تقييم المريض المشتبه بإصابته بلمفومة لا هودجكن بأخذ قصة سريرية كاملة مع فحص سريري دقيق ويجب **التركيز في القصة السريرية على النقاط التالية:**

أ- الضخامات العقدية: تبدو في أكثر من ٦٧٪ من المرضى ضخامات عقدية، ويجب سؤال المريض عن المدة، والمواقع الملاحظة، وامتداد الضخامات وكذلك سؤاله عن نوب سابقة من زيادة حجم الضخامات وتراجعها فهي ضرورية للأسباب التالية:

● زيادة حجم الضخامات العقدية وتراجعها يشيع في اللمفومات البطيئة لمدة عدة سنوات.

● تدل ضخامة العقد السريعة والمترقية على اللمفومة العدوانية أو الشديدة العدوانية، تشاهد ضخامة العقد اللمفاوية مع ارتفاع اللمفاويات في الدم في الأخماج، ويجب أن يركز التقييم الأولي على استبعاد الأسباب الخمجية متضمنة الجراثيم (السعال الديكي، التدرن) والفيروسات (HIV، CMV، EBV) والطفيليات (توكسوبلاسموز).

ب- الأعراض الجهازية: تظهر في نحو ٤٠٪ من المصابين بلمفومة لاهودجكن الأعراض الجهازية **وتتضمن:**

● **الحمى**: حرارة أكثر من ٣٨ْ.

● **نقص الوزن** غير المفسر أكثر من ١٠٪ من وزن الجسم خلال ٦ الأشهر الماضية.

● **التعرق** ولاسيما الليلي الغزير.

فإذا وجد واحد أو أكثر من هذه الأعراض وتسمى الأعراض B عند مريض يجب أن يشار إليها في أثناء تحديد المرحلة وهي مهمة للإنذار، ويجب أن تسجل حالة المريض العامة أيضاً لأن لها قيمة إنذارية.

تكون الأعراض B أكثر شيوعاً في مرضى اللمفومات شديدة العدوانية (٤٧٪) ولاسيما حين وجود إصابة كبدية أو إصابة خارج عقدية، وبالمقابل فإن الأعراض B تظهر في ٢٥٪ فقط من المصابين باللمفومات البطيئة.

أما الشكاوي الجهازية الأخرى مثل التعب والوهن العام والحكة فتحدث في أقل من ١٠٪ من المرضى، ومن الضروري حين وجودها تسجيلها؛ علماً أنها لا تؤثر في الإنذار مثل الحمى ونقص الوزن والتعرق الليلي، ووجود الألم العظمي أو الأعراض الهضمية قد يشير إلى إصابة خارج عقدية وتحتاج لاستقصاءات نوعية.

كما يجب الانتباه للسوابق المرضية كوجود قصة خباثة سابقة شخصية أو عائلية، أو معالجة شعاعية سابقة أو معالجة كيميائية أو مثبطة للمناعة أو زرع عضو، وكذلك الأمراض الخمجية السابقة أو المرافقة وتتضمن الخمج بـ HIV أو HTLV أو EBV، وأمراض النسيج الضام مثل الذأب الحمامي والداء الرثياني ومتلازمة جوغرن، وأمراض نقص المناعة، وكذلك الحصول على القصة المهنية والسفر إلى مناطق معينة في العالم.

٢- الفحص السريري:

يجب التركيز بالفحص السريري على المواقع العقدية المعروفة (الرقبية، وفوق الترقوة، والإبطية، والمغبنية) وكذلك الكبد والطحال، والمواقع العقدية الأقل شيوعاً (القفوية، وأمام الأذن، وخلف البكرية) وحلقة فالداير (اللوزات، وقاعدة

اللسان والبلعوم الأنفي).

أ- إصابة الرأس والعنق: تكون إصابة حلقة فالداير أكثر مشاهدة في المصابين بلمفومة لاهودجكن مما في المصابين بداء هودجكن، وغالباً ما تكتشف هذه الإصابة فقط بتنظير الحنجرة غير المباشر، ويشير وجود ضخامة عقد أمام الأذن إلى احتمال وجود إصابة حلقة فالداير.

ب- إصابة الصدر والرئة: مع أنها أقل شيوعاً مما في داء هودجكن فإن نحو ٢٠٪ من المصابين بلمفومة لاهودجكن توجد لديهم ضخامة العقد المنصفية، وقد يشكو هؤلاء المرضى سعالاً معنداً وانزعاجاً صدرياً وقد لا يشكون أعراضاً صدرية بل تشخص بصورة صدر بسيطة، ومتلازمة الأجوف العلوي تكون جزءاً من التظاهرات السريرية في ٣-٨٪ من مرضى لمفومة لاهودجكن، وتتضمن المظاهر الأخرى لإصابة الصدر انصباب الجنب الذي يشاهد في ١٠٪ من الحالات عند التشخيص، وانصباب التامور.

ج- إصابة البطن والحوض: من الشائع إصابة العقد المساريقية وخلف الصفاق والحوضية في معظم الأنماط النسيجية للمفومة لاهودجكن وتكون لاعرضية باستثناء الضخامات العقدية الشديدة أو المسببة لانسداد عضو، ويشكو المرضى - الذين لديهم كتلة بطنية أو ضخامة طحال عرطلة أو لمفومة جهاز هضمي أولية - أعراضاً تشبه الأعراض الناجمة عن آفات شاغلة للحيز في البطن؛ مثل نقص الشهية والغثيان والقياء ونقص الوزن والألم البطني المزمن وانتفاخ البطن وحس الشبع الباكر، وكذلك الأعراض المرافقة لانسداد حشوي أو انثقاب حاد أو نزف هضمي وأحياناً سوء امتصاص.

من الشائع حدوث ضخامة الكبد والطحال في اللمفومات البطيئة، ولكن وظائف الكبد المخبرية تكون عادة طبيعية، وبالمقابل فإن كتل الكبد الخفية تكون ناجمة عن اللمفومات العدوانية والعدوانية بشدة.

د- إصابة المواقع خارج العقدية: يرى في ١٠-٣٥٪ من المصابين بلمفومة لاهودجكن إصابة مواقع خارج عقدية حين التشخيص وتحدث في نحو ٥٠٪ منهم إصابة خارج عقدية في سياق المرض، وأكثر المواقع خارج العقد شيوعاً هي الجهاز الهضمي ثم الجلد وهما أكثر شيوعاً في اللمفومات العدوانية والعدوانية بشدة، وغير شائعة في اللمفومات البطيئة. والمواقع الأخرى التي تصاب باللمفومات العدوانية عند التشخيص هي الخصية والعظام والكلية. تصاب الخصية في ١٪ من كل المصابين بلمفومة لاهودجكن، أما إصابة العظم فتشاهد في ٢٠٪ من الحالات وتكون عادة تظاهرة لمرض منتشر، وإصابة الكلية توجد في ٢-١٤٪ من الحالات في الأنماط العدوانية والعدوانية بشدة. والمواقع خارج العقدية النادرة عند التشخيص: الموثة والمثانة والمبيض والحجاج والقلب والثدي والغدد اللعابية والدرقية والغدة الكظرية.

هـ- إصابة الجهاز العصبي المركزي: تحدث لمفومة لاهودجكن الأولية في الجهاز العصبي المركزي في ١٪ فقط من مجموع حالات لمفومة لاهودجكن، وقد ازداد حدوثها مع زيادة الخمج بـ HIV وزيادة استعمال مثبطات المناعة، وتتظاهر هذه الإصابة بالصداع والوسن وأعراض عصبية بؤرية كالصرع أو الشلل. ومن التظاهرات غير الشائعة للإصابة العصبية انضغاط الحبل الشوكي الذي يحدث في ٠,١-٦,٥٪ من الحالات، والتهاب السحايا باللمفومة.

٣- الخزعة النسجية:

يجب أخذ قطعة نسيجية من العضو المصاب لوضع تشخيص لمفومة لاهودجكن تشخيصاً صحيحاً، ويجب أن تكون كافية لإجراء دراسات التنميط المناعي والدراسات الجزيئية والجينية؛ لأن التنميط المناعي يعد جزءاً أساسياً للتشخيص في تصنيف WHO/REAL، ويجب أخذ عقدة لمفاوية كاملة كلما أمكن ذلك.

تؤخذ الخزعة في الإصابة البطنية من الموقع المصاب سواء من الخارج أم من الداخل وهي تقدم مادة كافية للتشخيص غالباً، وتحل الخزعة المخروطية بالإبرةcone needle biopsy محل الخزعة الاستئصالية في مثل هذه الحالات، ولكن التقييم المناسب لبنية العقدة اللمفاوية قد لا يكون دوماً ممكناً وقد يقود إلى تشخيص خاطئ أحياناً.

٤- بزل النقي وخزعة العظم:

يفيد بزل النقي وخزعة العظم في لمفومة لاهودجكن في تحديد المرحلة (أي تحديد انتشار المرض)، ويجب أن تجرى منوالياً، وحين تكون إيجابية فإن المريض يوضع تلقائياً في المرحلة IV.

تحدث إصابة النقي في ٣٠-٥٠٪ من مجموع المصابين بلمفومة لاهودجكن، وهي أقل حدوثاً في الأنماط البطيئة (٤٠-٩٠٪) وأقل في الأنماط العدوانية والعدوانية بشدة (١٨-٣٦٪).

٥- البزل القطني:

يعد البزل القطني التشخيصي جزءاً من التشخيص في المصابين باللمفومات العدوانية بشدة، كما يجب إجراؤه في

اللمفومات العدوانية مع وجود عوامل خطورة عالية للنكس في الجهاز العصبي المركزي (مثل ارتفاع LDH أو إصابة عدة مواقع خارج عقدية)، أو عند وجود توضعات خاصة مثل لمفومة الخصية وفي اللمفومة كبيرة الخلايا المنتشرة التي تصيب النقي.

٦- خزعة الكبد:

تجرى فقط حين وجود اشتباه بإصابة الكبد اعتماداً على نتائج الدراسات المخبرية والشعاعية.

٧- الدراسات المخبرية:

بعد تشخيص اللمفومة يجب **إجراء الاختبارات الدموية التالية:**

- التعداد العام وصيغة الكريات البيض، وفحص اللطاخة المحيطية لكشف الخلايا اللانموذجية التي يفترض معها إصابة الدم المحيطي وإصابة النقي.
- وظائف الكبد والكلية والعظم متضمنة BUN، والكرياتين، والفوسفاتاز القلوية LDH، SGPT، SGOT، والألبومين والكالسيوم وحمض البول والشوارد.

وعلى الرغم من أن هذه الاختبارات لا تفيد في تحديد المرحلة لكنها تفيد في توجيه المعالجة وتوجيه الاستقصاءات الأخرى لمواقع الإصابة المحتملة.

ومن **الواسمات الورمية:** هناك **اختباران مصليان** لهما قيمة خاصة في مختلف أنواع اللمفومات **وهما:**

■ **المستوى المصلي لـ B2** ميكرو غلوبولين الذي يستعمل لغرض إنذاري لقياس حجم الورم والمراقبة والاستجابة للمعالجة.

■ **المستوى المصلي لـ LDH** الذي يعد مؤشراً مستقلاً مهماً للبقيا عند المصابين بلمفومة لاهودجكن.

يفيد إجراء رحلان البروتينات في بعض اللمفومات مثل لمفومة اللمفاويات الصغيرة والخلية اللمفية البلاسمية lymphoplasmocytic يكشف ذروة لنظير بروتين أو نقص غاما غلوبولين.

٨- دراسة التنميط المناعي والدراسات الجزيئية والوراثيات الخلوية:

تعد هذه الدراسة حالياً مهمة جداً لأنها تتدخل في التصنيف والتشخيص وتحديد المرحلة وكشف المرض الخفي في لمفومة لاهودجكن.

٩- الدراسات الشعاعية:

يجب إجراء صورة بسيطة للصدر والتصوير المحوسب الطبقي CT للبطن والحوض منوالياً لكل المصابين بلمفومة لاهودجكن، والـ CT أكثر حساسية على نحو واضح في كشف المرض مقارنة بالأشعة العادية ولكنه مع ذلك لا يؤثر إلا قليلاً في المعالجة الأولية.

تحديد المرحلة:

تطورت أنظمة تحديد المرحلة وآخرها نظام Cotswolds المتبع حالياً وهو نفسه المطبق في داء هودجكن. وهو يقدم معلومات إنذارية كما يمكن أن يؤثر في اختبار المعالجة؛ ولكن على الرغم من ذلك يبقى أقل فائدة في لمفومة لاهودجكن حيث يكون الانتشار دموياً مقارنة بداء هودجكن.

أما العوامل التي تؤثر في الإنذار فقد حددت منها عدة عوامل وعدة مشعرات، وعموماً **تضم العوامل التي تسيء إلى الإنذار ما يلي:**

- العمر أكثر من ٦٠ سنة.
- ارتفاع LDH.
- الحالة العامة السيئة.
- المرحلة III وIV
- إصابة عدة مواقع خارج عقدية.
- وجود الأعراض B (الأعراض الجهازية).
- قطر الكتلة الورمية أكثر من ٧سم.
- ارتفاع ESR.
- ارتفاع B2 - ميكروغلوبولين.

وعوامل أخرى تعتمد على التنميط المناعي والدراسات الجزيئية والوراثيات الخلوية.

المعالجة:

١- معالجة اللمفومات البطيئة:

العامل الوحيد الأكثر أهمية لتحديد التدبير والمعالجة في اللمفومات البطيئة هو مرحلة اللمفومة.

● **معالجة المرضى في المرحلة الباكرة (I و II):** مع أن معظم مرضى اللمفومات البطيئة يشخصون في مرحلة متقدمة (III أو IV) فإن نحو ١٥-٣٠٪ منهم يشخصون في مرحلة باكرة (I وII)، وهؤلاء المرضى قد يشفون شفاءً تاماً بالمعالجات المختلفة في أكثر من ٥٠٪ من الحالات، والمعالجة الأساسية هنا هي المعالجة الشعاعية وقد تستعمل معالجات مشاركة بين المعالجة الشعاعية والكيميائية (**مثلاً** CHOP، CVP) أو نادراً المعالجة الكيميائية.

وقد ذكرت المعالجة النوعية لبعض أنماط اللمفومات البطيئة حين ذكرها في التصنيف.

● **معالجة المرضى في المرحلة المتقدمة (III و IV):** المعالجة الأساسية هي المعالجة الكيميائية الجهازية ونادراً ما تستعمل

المعالجة الشعاعية، وقد تعطى معالجة كيميائية مكونة من عامل واحد مثل كلورامبوسيل أو سيكلوفوسفاميد، أو معالجات كيميائية أكثر هجومية مثل Cop-Bleo (سيكلوفوسفاميد، فينكرستين، بردنيزولون، بليوميسين) وCHOP (سيكلوفوسفاميد، أدرياميسين، فينكرستين، بردنيزولون) أو CHOP -Bleo (عناصر النظام CHOP مع بليوميسين) أوCVPP (سيكلوفوسفاميد، فينبلاستين، بردنيزولون، بروكاربازين)، M-BACOD (ميتوتركسات، بليوميسين، أدرياميسين، سيكلوفوسفاميد، فينكرستين، دي كادرون) وأنظمة علاجية أخرى مختلفة وبعضها في طور الدراسة. ومن المعالجات المستعملة الأنترفيرون وحده أو مع المعالجات الكيميائية وكذلك مشابهات البورين مثل فلودارابين وكالدرابين التي تستعمل وحدها أو مع المعالجات الكيميائية.

وكذلك أضداد وحيدة النسيلة مثل ريتوكسيماب rituximab (ضد CD20) التي تستعمل وحدها أو مع المعالجات الكيميائية.

وحين حدوث التحول النسيجي إلى لمفومات أكثر عدوانية تطبق المعالجات الخاصة باللمفومات العدوانية أو بإعطاء جرعات عالية من المعالجة الكيميائية مع زرع النقي أوزرع الخلايا الجذعية الذاتي أو إعطاء ريتوكسيماب مع المعالجة الكيميائية.

٢- معالجة اللمفومات العدوانية:

● **معالجة المرحلة الباكرة (I وII)** تستخدم المعالجة الشعاعية فقط أو بمشاركتها مع المعالجة الكيميائية (مثلاً ٣ أشواط CHOP) أو بالمعالجة الكيميائية فقط.

● **معالجة المرحلة المتقدمة (III وIV):** المعالجة الأساسية هنا هي المعالجة الكيميائية التي تتضمن الأنتراسيكلينات والنظام الأكثر استعمالاً هو CHOP الذي يظهر أن فعاليته تساوي فعالية الأنظمة الأكثرتعقيداً والأكثر تكثيفاً مثل M-BACOD والنظام MACOP-B (ميتوتركسات، أدرياميسين، سيكلوفوسفاميد، فينكرستين، بردينزولون، بليوميسين)، EPOCH (أتيوبوسيد، بردينزولون، فينكرستين، سيكلوفوسفاميد، أدرياميسين) CAP-BOP (سيكلوفوسفاميد، أدرياميسين، برينزولون، بليوميسين، فنكرستين، بروكاربازين)، وأنظمة أخرى مختلفة.

وقد يستعمل نظام CHOP مع ريتوكسيماب (ضد CD20) أو جرعات عالية من المعالجات الكيميائية مع زرع النقي أو زرع الخلايا الجذعية الذاتي ولاسيما في حالات النكس.

المتابعة وتقييم الاستجابة للمعالجة:

يختلف معدل الاستجابة للمعالجة باختلاف العوامل الإنذارية المهمة ولاسيما في اللمفومات العدوانية، وتنقص الاستجابة أو ترقي المرض على نحو واضح في المرضى حين وجود العوامل الإنذارية السيئة التي ذكرت سابقاً.

تتم إعادة تحديد المرحلة عادة بعد شوط أو شوطين من المعالجة الكيميائية، وهي تشمل إعادة أي اختبارات كانت غير طبيعية في التقييم الأولي، وتتضمن الفحص السريري والدراسات الدموية والدراسات الشعاعية وخزعة العظم، ويستطب إعادة تحديد المرحلة على نحو باكر إذا حدث تغير ما في الحالة السريرية.

وبعد انتهاء المعالجة يعاد تحديد المرحلة على نحو كامل، وإذا أصبح ومضان الغاليوم طبيعياً في أثناء المعالجة فإنه لا يعاد، وقد تجرى الخزعة بالإبرة الدقيقة (FNA) أيضاً لتقييم الكتل المتبقية بعد المعالجة، ومن المألوف إعادة إجراءات تحديد المرحلة بفواصل منتظمة بعد انتهاء المعالجة، ومع أن إعادة هذه الإجراءات تكون مفيدة في طمأنة المريض ومفيدة لتقييم الدراسات السريرية، لكن لم يظهر أنها تساعد على كشف معظم حالات النكس قبل تطور العلامات الأخرى مثل ارتفاع LDH أو تطور الأعراض.

وفي اللمفومات البطيئة تكون سرعة الاستجابة للمعالجة ومعدلها بطيئة لذلك تجرى إعادة تحديد المرحلة بفواصل أقل تكراراً، وتعاد عادة بعد ٣-٤ أشواط من المعالجة الكيميائية.

الإنذار:

يختلف الإنذار كثيراً بحسب الأنماط النسيجية وبحسب وجود عوامل سوء الإنذار، ويراوح معدل البقيا مدة ٥ سنوات من ٨٠٪ حين عدم وجود عوامل سوء الإنذار إلى ٣٠٪ حين وجود عدة عوامل.

وعلى نحوعام تعد لمفومات الخلايا T أسوأ إنذاراً من لمفومات الخلايا B.

اعتلالات الغلوبولينات المناعية وحيدة النسيلة أو حثل الخلايا البلازمية

محمد نبيل راجح

مجموعة من الأمراض الدموية الشائعة في الممارسة السريرية مختلفة الطبيعة والإنذار، وتشترك بأنها جميعاً تطورٌوحيد النسيلة لخلايا مفرزة للغلوبولينات المناعية وحيدة النسيلة (ذات الوزن الجزيئي نفسه والمكونة من الحموض الأمينية نفسها)، وهي الخلايا البلازمية أو اللمفاوية ذات الصفة البلازمية. وتتضمن هذه المجموعة الورم النقوي العديد وفرط الغلوبولينات المناعية وحيدة النسيلة غير المحدد الأهمية، وورم الخلايا البلازمية المنعزل، وورم الخلايا البلازمية خارج النقي العظمي، والداء النشواني ومتلازمة بويم، وداء والدنستروم، وداء السلاسل الثقيلة، وداء السلاسل الخفيفة.

أولاً- الورم النقوي المتعدد multiple myeloma:

الورم النقوي المتعدد أكثر الخباثات الدموية شيوعاً يشخص ١٤٠٠٠ حالة منه سنوياً في الولايات المتحدة الأمريكية، ويصيب الرجال أكثر من النساء بنسبة ١-١,٥، ووسطي العمر حين التشخيص ٦٥ سنة مع زيادة إصابة العرق الإفريقي بنسبة ١-٢ لأسباب اقتصادية أو اجتماعية وقد تكون جينية.

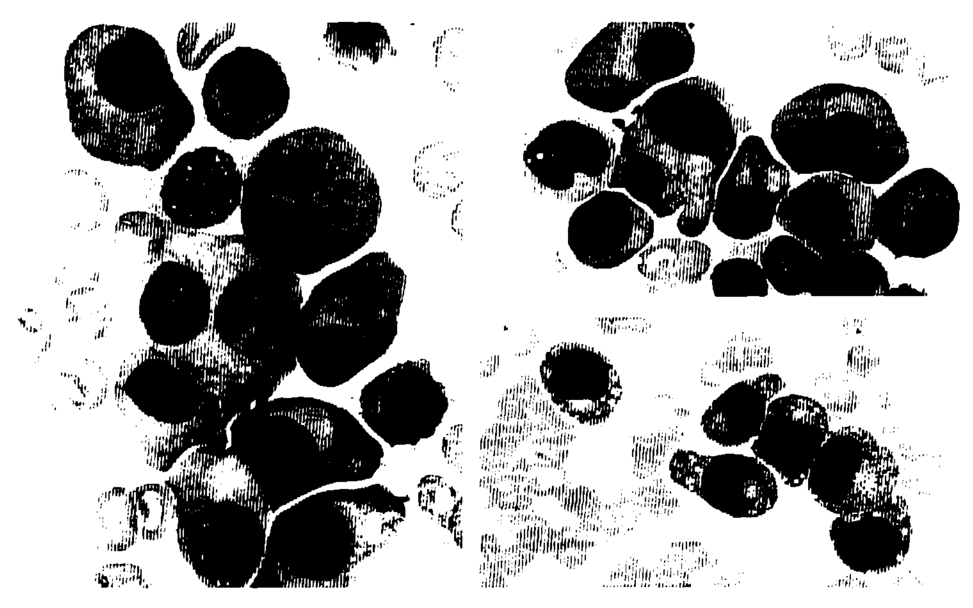
يعدّ تقدم العمر من عوامل الخطورة وكذلك التعرض للأشعة والمواد الكيميائية المختلفة في صناعات كثيرة والتدخين، ولم يبت في شأن فيروس الحلأ ٨ في الخلايا ذوات الاستطالات في تحول الخلايا البلازمية إلى خلايا ورمية.

الإمراض:

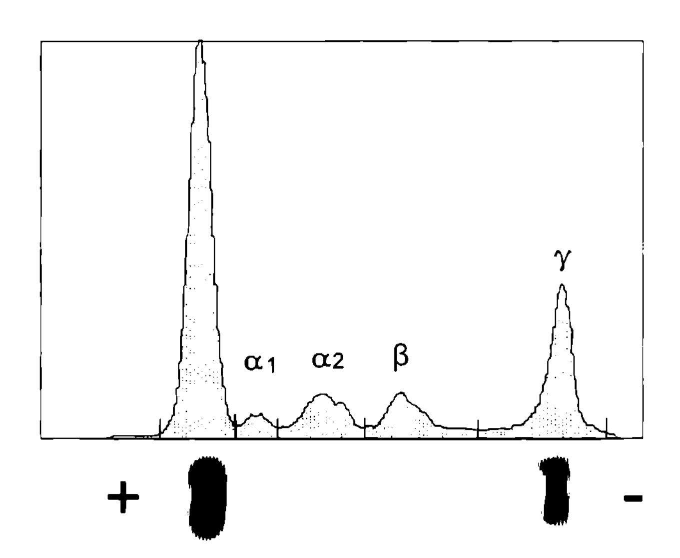
لا يوجد نمط جيني خاص للورم النقوي المتعدد كصبغي فيلادلفيا في الابيضاض النقوي المزمن، مع وجود الكثير من التشوهات الجينية التي قد تكون العامل المحدث أو المسبب لورم الخلايا البلازمية وحيدة النسيلة. من هذه التبدلات ما يصيب الصبغيات ١ و١٣ و١٤ويحوي الأخير الجين الخاص للغلوبولين المناعي عالي الوزن الجزيئي. وقد وصفت في حالات كثيرة طفرات في RAS وP53 في الحالات المعندة على المعالجة. ولعل أهم ما يحرض على نمو الخلايا البلازمية هو الانترلوكين ٦ الذي توجد مستقبلاته على الخلايا البلازمية علماً أنه يعمل مع غيره من الانترلوكينات الأخرى مثل ١ و٣ و٧ و١١ والعامل المنخر للورم. ويدل ارتفاع الانترلوكين ٦ الشديد على سوء الإنذار وتقدم مرحلة المرض.

التشخيص:

يشخص المرض اتفاقاً في خُمس المرضى لعدم وجود أعراض لديهم. **وأهم المظاهر السريرية:** الآلام العظمية الهيكلية والكسور الانهدامية الفقرية وما يصاحبها من آلام شديدة وترقق عظمي شديد، وفقر الدم وما يصاحبه من وهن وسرعة تعب وشحوب، والقصور الكلوي وما يصاحبه



خلايا بلازمية مع وجود خلايا بلازمية منقسمة



مخطط رحلان بروتينات الدم الكهربائي

من إعياء ووذمات ونقص الصادر البولي، وفرط كلس الدم وما يصاحبه من بوال وعطاش ونعاس قد يصل للسبات، والأخماج المتكررة وما قد يصاحبها من حمى ومظاهر خمجية ولاسيما ذوات الرئة المتكررة.

تضطرب بعض الفحوص المخبرية ومنها ارتفاع سرعة التثفل والبروتين الارتكاسي C وفقر الدم سوي الكريات، وزيادة الإنزيم نازعة الهدرجين اللبنية LDH. وربما لا يكشف المرض إلا بالفحوص المخبرية الخاصة كرحلان بروتينات الدم الكهربائي والرحلان المناعي بوساطة التنميط المناعي الذي يكشف البروتينات الدموية بأنواعها ووجود بروتين وحيد النسيلة M-protein وكميته، ووجود سلاسل البروتينات الخفيفة والثقيلة، ومعايرتها لمتابعة تطور المرض واستجابته للمعالجات المختلفة وكشف نكس المرض بعد انتهاء المعالجة. كما أن رحلان بروتينات بول ٢٤ ساعة يكشف البروتينات وحيدة النسيلة المنطرحة في البول التي لا يمكن كشفها بالدم لانطراحها السريع. وتفيد معايرة البيتا ٢ ميكروغلوبولين لمعرفة إنذار المرض.

يؤكد التشخيص ببزل نقي العظم مع خزعة نقي العظم أو من دونها بوجود ١٠٪ أو أكثر من الخلايا البلازمية في النقي.

ومن الضروري إجراء مسح عظمي لكشف البؤر الانحلالية العظمية وشدتها ومعالجتها قبل تفاقمها.

تحديد المرحلة:

هناك أكثر من نظام لتحديد المرحلة، ويُستخدم حالياً النظام الدولي الذي يصنف المرض في المرحلة الأولى إذا كان البيتا-٢ ميكروغلوبولين أقل من ٣,٥ ملغ/الليتر والألبومين أكثر من ٣,٥ غرام/ديسيليتر، وترى هذه المرحلة في ٣٠٪ من المرضى، ويصنف المرض في المرحلة الثالثة إذا كان البيتا-٢ ميكروغلوبولين أكثر من ٥,٥ ملغ/الليتر وترى هذه المرحلة في ٤٠٪ من المرضى، ويكون المريض في المرحلة الثانية إذا لم يكن في الأولى أو الثالثة ونسبة هذه المرحلة ٣٠٪.

الإنذار:

وسطي البقيا لكل المرضى ٣ سنوات، وقد تتجاوز البقيا في بعض المرضى عشر سنوات. ووسطي البقيا ٦٢ شهراً في المرحلة الأولى و٤٤ شهراً في المرحلة الثانية و٢٩ شهراً في المرحلة الثالثة. ويعد المريض عالي الخطورة حين نقص عدد الصبغيات (نقص الضعفانية hypodiploidy) وتبادل الصبغي ٤-١٤، و٤-١٦، وارتفاع مشعر الخلايا البلازمية أكثر من ٣٪.

المعالجة:

ليس ما يدل على أن معالجة المرضى اللاعرضيين تحسن الإنذار أو تزيد معدل البُقيا. ولا ينصح هؤلاء المرضى بالمعالجة المبكرة. ويقسم المرضى حين بدء المعالجة إلى مرضى مؤهلين لزراعة الخلية الجذعية ومرضى غير مؤهلين لهذه الزراعة.

١- المرضى المؤهلون لزراعة الخلايا الجذعية: يجتنب استعمال الأدوية المؤلكلة alkylating مثل الملفلان melphalan لسميتها الخلايا الجذعية، ويفضل استعمال الثاليدومايد thalidomide ٥٠-٢٠٠ملغ كل يوم مع الديكساميتازون ٤٠ملغ مدة أربعة أيام ثم راحة أربعة أيام ثم معاودة الكرّة مدة ٢-٣ أشهر ويعاد التقييم بعدها. وتقدر نسبة الاستجابة للثاليدومايد مع الديكساميتازون بـ ٧٠٪. ومن الممكن استعمال الديكساميتازون وحيداً إلاّ أن الاستجابة بالمشاركة مع الثاليدومايد أعلى ولكن المضاعفات أكثر بنسبة ٢٠٪ ومنها التهاب الوريد الخثري.

والمعالجة المدرسية VAD (الديكساميتازون والدوكسوروبيسين والفنكريستين) عادة غير مستعملة كثيراً لأنها أقل فعالية، ولضرورة فتح وريد مركزي من أجل تسريب الأدوية مدة ٩٦ ساعة واحتمال حدوث أذيات عصبية يستحسن تجنبها لأن حالة المريض في المستقبل قد تتطلب استعمال أدوية أكثر فعالية وذات سمية عصبية مثل الثاليدومايد والبروتيزوميب. ومع عدم استعمال هذه المعالجة اليوم كثيراً في الغرب تبقى مقبولة في بلادنا لأنها اقتصادية الكلفة في وقت تتصاعد فيه نفقات العلاجات بصورة لا يمكن تغطيتها.

ويمكن مشاركة الديكساميتازون والبروتيزوميب، أو الديكساميتازون مع الليناليدومايد lenalidomide بنسب استجابة قد تصل إلى ٨٠٪. تُقيَم استجابة المرضى بعد ٢-٣ أشهر من المعالجة بمعايرة الغلوبين المناعي أو بمعايرة السلاسل الخفيفة وقد يتطلب التقييم بزل نقي العظم.

يعالج المرضى المستجيبون استجابة كاملة أو جيدة بزراعة الخلايا الجذعية فتقطف هذه الخلايا من المريض وتخزن في السائل الآزوتي ويعطى المريض الجرعة العالية من العلاج الكيميائي مثل الملفلان ٢٠٠ملغ/م٢، وتزرع الخلايا الجذعية بعد القضاء على أكبر عدد ممكن من الخلايا البلازمية الشاذة، ولهذه المعالجة نسبة من المراضات والوفيات ١٪ وهي غير شافية ولكنها تزيد البُقيا والاستجابة الكاملة.

وبينت إحدى الدراسات أن الزرع الثاني يزيد الاستجابة والبُقيا ويتم مباشرة بعد المعافاة من الزرع الأول وتقطف الخلايا الجذعية مرة واحدة للزرعين قبل الزرع الأول.

ويمكن زرع الخلايا الجذعية المأخوذة من المتبرعين مما يحقق الشفاء في بعض الحالات ولكن نسبة المراضات والوفيات فيها مرتفعة تصل إلى ٤٠٪.

٢- المرضى غير المؤهلين لزراعة الخلايا الجذعية: مثل المرضى المتقدمين بالسن أو الذين يشكون من سوء الحالة الوظيفية أو من وجود أمراض أخرى، يعالج هؤلاء بالملفلان ٨-١٠ملغ يومياً لمدة أسبوع مع الكورتيزون ٦٠ملغ يومياً مدة أسبوع وتكرر كل ٣-٦ أسابيع. وهي جرعة سهلة التحمل واقتصادية وآثارها الجانبية قليلة نسبياً.

وتستعمل أدوية كيميائية مختلفة مثل الفينكريستين، الكارموستين carmustine والسيكلوفوسفاميد والكورتيزون. كما يستعمل الديكساميتازون مع الثاليدومايد أو مع الليناليدومايد أو مع البروتيزوميب، كما في المرضى المؤهلين لزراعة الخلية الجذعية. وليس ما يدل على أن أياً من هذه المعالجات المختلفة أو المكثفة تزيد البقيا ولكن درجة الاستجابة أكبر في بعض الطرائق من غيرها.

٣- المعالجة المحافظة: لم تثبت فعالية المعالجة المحافظة بالإنترفيرون ولا بالكورتيزون، ولم ينتهِ الجدل حول فعالية الاستعمال المديد للثاليدومايد.

٤- معالجة المريض عالي الخطورة: إنذار المريض عالي الخطورة (مثل حذف الصبغي ١٣ ونقص عدد الصبغيات و تبادل الصبغي ٤-١٤. و٤-١٦، وارتفاع مشعر الخلايا البلازمية أكثر من ٣٪) سيئ حتى في الزراعة المزدوجة، ويجب التفكير دائماً بعلاجات مبتكرة لتحسين الإنذار.

٥- معالجة المريض الناكس: كل المرضى ينكسون في النهاية ويمكن إعادة المعالجة السابقة إذا كان النكس بعد أكثر من ستة أشهر على انتهاء المعالجة السابقة، ويمكن زراعة الخلايا الجذعية إن كانت محفوظة ويستعمل الملفلان والكورتيزون أو غيرها من المعالجات التي لم تستعمل من قبل.

٦- المعالجة في القصور الكلوي المزمن المرافق: يمكن إعطاء الديكساميتازون مع الثاليدومايد.

٧- المعالجات الداعمة: وهي معالجات على درجة كبيرة من الأهمية **وتضم:**

- **البيسفوسفونات** مثل الباميدرونات وحمض الزوليدرونيك Zoledronic acid (Zometa) التي تنقص الحوادث العظمية مثل الكسور والحاجة إلى المعالجة الشعاعية وانضغاط النخاع الشوكي، ويعطى الزوليندرينيك مرة كل شهر حين وجود أكثر من آفة حالّة عظمية. وتفيد هذه المعالجة في منع فرط كلس الدم ومعالجة فرط كلس الدم.
- **الإريثروبويتين** لمعالجة فقر الدم وهو فعال جداً بجرعة مقدارها ٤٠٠٠٠ وحدة كل أسبوع، أو داربوبوتين ٢٠٠مكغ كل أسبوعين.

يعطى لقاح الرئويات والأنفلونزا لكل المرضى للوقاية من الأخماج، وفي الأخماج المتكررة يعطى الغلوبولين المناعي غاما كل ٤ أسابيع.

- **فصل البلازما:** يجرى في فرط اللزوجة الشديد أو القصور الكلوي المترقي الناجم عن ترسب السلاسل الخفيفة.

ويجب تجنب مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية وحقن المادة الظليلة والتجفاف والأخماج للوقاية من القصور الكلوي في المصابين بالورم النقوي المتعدد.

ثانياً- اعتلال الغلوبولين المناعي وحيد النسيلة غير المحدد الأهمية:

يتصف اعتلال الغلوبولين المناعي وحيد النسيلة غير المحدد الأهمية بارتفاع الغلوبولين المناعي وحيد النسيلة أقل من ٣ غرام من دون وجود أي من أعراض الورم النقوي المتعدد أو الداء النشواني، وتحديداً يكون النقي مرتشحاً بخلايا بلازمية بنسبة تقل عن ١٠٪ ومن دون آفات عظمية انحلالية، ولا يوجد تثبط للغلوبولين المناعي الطبيعي. هذا المرض لا يحتاج إلى معالجة وإنما إلى متابعة سريرية ومخبرية فقط لأن ١٪ من المرضى قد يتطور فيهم هذا الاعتلال إلى الورم النقوي المتعدد أو داء والدنستروم أو الداء النشواني. وقد

يحدث في بعض المرضى اعتلال أعصاب محيطي غير مفسر ويعالج بفصل البلازما.

ثالثاً- ورم الخلايا البلازمية المنعزل:

يتميز ورم الخلايا البلازمية المنعزل بتجمع خلايا بلازمية وحيدة النسيلة تجمعاً ورمياً في بؤرة عظمية وحيدة مع فحص نقي عظم طبيعي. يجب أن تدرس مثل هذه الحالات بعناية لنفي وجود آفات أخرى عظمية. ويمكن الاستعانة بمسح عظمي بالمرنان المغنطيسي لكشف أي بؤر إضافية. يكون رحلان البروتينات طبيعياً (في الدم والبول) في معظم هؤلاء المرضى أو يكون الغلوبين وحيد النسيلة بكمية قليلة ولا يوجد تثبط للغلوبين المناعي الطبيعي.

يعالج ورم الخلايا البلازمية المنعزل بالأشعة بجرعة ٤٥٠٠ سنتيغري وهذه الجرعة شافية لأن هذا الورم حساس على الأشعة ولكنه يتطور في معظم المرضى إلى الورم النقوي المتعدد خلال سنوات قليلة في حين يبقى ربع المرضى بحالة هوادة بعد عشر سنوات.

رابعاً- ورم الخلايا البلازمية خارج النقي العظمي:

ورم الخلايا البلازمية خارج النقي العظمي تتجمع فيه في الأحشاء خلايا بلازمية وحيدة النسيلة تجمعاً ورمياً في بؤرة حشوية واحدة، ولابد من فحص نقي العظم ومسح العظام. تعالج بالأشعة ٤٥-٥٠ غري.

خامساً- الداء النشواني:

مرض نادر يرافقه الورم النقوي المتعدد في ١٠٪ من الحالات. يحدث فيه ترسب ارتشاحي ومخرب من البروتين الليفي المؤلف من سلاسل خفيفة مشابهة للسلاسل الخفيفة الموجودة في الورم النقوي المتعدد. ويكون رحلان البروتينات المناعي في الدم أو في البول أيجابياً لبروتين وحيد النسيلة في ٨٠٪ من الحالات مع سلاسل خفيفة «كابا» أكثر من السلاسل الخفيفة «لامبدا». يشك بالتشخيص حين وجود ورم نقوي متعدد مع وهن شديد أو نقص وزن غير مفسر. كما قد يلفت الانتباه للتشخيص ضخامة قلبية أو اعتلال قلبي أو هبوط ضغط انتصابي أو ضخامة لسان أو متلازمة كلائية أو متلازمة نفق الرسغ أو فرفريات حول الحجاج أو ضخامة كبد. ويتم التشخيص بالخزعة من شحم البطن أو خزعة من الشرج ورؤية الليفات النموذجية للداء النشواني بعد تلوين خاص بأحمر كونغو. ويكون الإنذار سيئاً في القصور القلبي أو الكلوي أو الكبدي والدنف الشديد والورم النقوي. وللداء النشواني **ثلاثة أنواع** رئيسة منها **الداء النشواني الأولي** amyloid light chain (AL) الذي سبق وصفه وهو شكل من حثول الخلايا البلازمية، ويعالج هذا النوع من الداء النشواني الأولي بالملفلان melphalan والكورتيزون ويستفيد من هذه المعالجة ١٠٪ من المعالجين، ويستفيد المرضى أكثر من زراعة الخلايا الجذعية بعد الجرعة الكيميائية العالية من الملفلان. كما يوجد **الداء النشواني الثانوي** التالي لإصابة التهابية مزمنة مثل ذات العظم والنقي المزمنة، ويعالج هذا النوع بمعالجة السبب والقضاء على الخمج المزمن. ويوجد نوع نادر هو **الداء النشواني الوراثي** يعالج بزراعة العضو المصاب كالقلب والكلية والكبد.

سادساً- متلازمة بويم Poems:

متلازمة نادرة نسبياً، تتميز بوجود اعتلال أعصاب محيطي متعدد وضخامات حشوية وزيادة غلوبولين مناعي وحيد النسيلة واندفاعات جلدية. وهي شكل من حثول الخلايا البلازمية يتظاهر بالاعتلال العصبي المحيطي الذي يغلب أن يكون حسياً. وغالباً ما يكون رحلان البروتينات المناعي إيجابياً لـ IgA من نوع «لامبدا»، وتوجد الإصابة العظمية البانية للعظم عند كثير من المرضى. وتظهر في المرضى التصبغات الجلدية وسماكة الجلد والشعرانية ووذمة العصب البصري والضخامات العقدية اللمفاوية والوذمات المحيطية وضخامة الكبد والطحال وقصور الغدة الدرقية. وأعمار المرضى الذين يصابون بهذه المتلازمة أصغر من أعمار المرضى الذين يصابون بالورم النقوي المتعدد، ويتطور المرض بالاعتلالات العصبية المحيطية بعمر وسطي ٨ سنوات ولا يفيد فصل البلازما في هذه الحالة.

سابعاً- داء والدنستروم Waldenstrom's disease:

داء والدنستروم أو ما يعرف بفرط الغلوبولين المناعي الكبير الحجم هو من الخباثات اللمفاوية البطيئة المتميزة بوجود لمفاويات ناضجة بلازمية الشكل تنتج الغلوبولين المناعي وحيد النسيلة IgM، وتحوي هذه الخلايا على سطحها مستقبلات التمييز CD5، CD19، CD20، CD38 ومستقبل الغلوبولين المناعي على السطح وفي السيتوبلازما. وتحدث أعراض داء والدنستروم وعلاماته بسبب ارتشاح هذه الخلايا في النقي والطحال والعقد اللمفاوية، كما يسبب ارتفاع الغلوبولين المناعي وحيد النسيلة IgM فرط لزوجة وزيادة الغلوبولينات الدموية المجمدة وفقر الدم بالراصات الباردة، ويُحدث ترسب الغلوبولين المناعي IgM أو تفاعله بالأنسجة اعتلالات الأعصاب والمرض الكبي الكلوي والداء النشواني. وحين تكون اللزوجة الدموية مرتفعة بشدة (أكثر من ٤ أمثال) يعاني المريض من اضطراب الرؤية ودُوار

وأعراض قلبية رئوية واضطراب الوعي وميل للنزوف.

يعالج المصابون إسعافياً بفصل البلازما لإنقاص الغلوبولين المناعي IgM ثم يعالجون بالعلاج الكيميائي لإنقاص الخلايا المفرزة له والمرتشحة في الأنسجة. ويكتفى في المرضى اللاعرضيين - كالمصابين بالورم النقوي المتعدد - بالمعالجة الكيميائية بالأدوية المؤلكة مع الستيروئيدات وتصل نسبة الاستجابة لهذا العلاج إلى ٥٠٪ ووسطي بُقيا ٥ سنوات في المرضى غير المعالجين سابقاً. ويمكن استعمال جرعتين من الكلادريبين 2CdA cladribine الذي تصل نسبة الاستجابة فيه إلى ٧٥٪. وفي المرضى الناكسين أو المعندين على معالجات سابقة لا تتجاوز فرصة الاستجابة ١٥٪، ويجب اللجوء هنا إلى علاجات مكثفة كزراعة الخلايا الجذعية ولو أنها معالجة ملطفة بأحسن الأحوال.

ثامناً- داء السلاسل الثقيلة:

يتميز داء السلاسل الثقيلة بإنتاج الغلوبولين المناعي في السلسلة الثقيلة من دون السلسلة الخفيفة.

ينجم داء السلاسل الثقيلة ألفا عن ارتشاح الخلايا البلازمية في العقد المساريقية والأمعاء الدقيقة مما يؤدي إلى إسهال ونقص وزن وسوء امتصاص، ويمكن تحري سلاسل ألفا في الدم أو البول أو مفرزات الأمعاء الدقيقة.

يشاهد داء السلاسل الثقيلة غاما في المصابين بالابيضاض اللمفاوي المزمن حيث تكون الخلايا البلازمية ذات فجوات والسلاسل الخفيفة كابا في البول، ويتظاهر سريرياً بالحمى وضخامة العقد اللمفاوية وضخامة الكبد والطحال، وفرط الحمضات ونقص الكريات البيض والصفيحات وإصابة حلقة فالداير Waldeyer.

تاسعاً- داء السلاسل الخفيفة:

ينجم داء السلاسل الخفيفة عن ترسب السلاسل الخفيفة في الكلية والقلب والكبد، يوجد لدى ٣٠٪ من المرضى ورم نقوي متعدد صريح, في حين يوجد في بقية المرضى حثل الخلايا البلازمية غير المتطور خلوياً ولكنه متطور من حيث ترسب الغلوبولين المناعي في الأنسجة. ويكون التشخيص بالخزعة والدراسة بالتألق المناعي لكشف السلاسل الخفيفة في الكلية مثلاً في حل البيلة البروتينية غير المفسرة. الإنذار سيئ بوجود قصور كلوي. يؤدي زرع الكلية إلى بُقيا طويلة المدى.

الإرقاء الدموي واضطراباته

- فيزيولوجيا الإرقاء الأولي
- الاضطرابات النازفة وعائية المنشأ
- الاضطرابات النازفة صفيحية المنشأ
- الانحلال باعتلال الأوعية الدقيقة
- اضطراب وظيفة الصفيحات الوراثية والمكتسبة
- فيزيولوجيا الإرقاء الثانوي
- اضطرابات التخثر الوراثية
- اضطرابات التخثر المكتسبة
- حالات فرط الخثار
- انحلال الليفين (مولد الليفين) الأولي

فيزيولوجيا الإرقاء الأولي

قصي حسين

الإرقاء الأولي هو خطوة أولية تؤدي إلى تشكل الخثرة الصفيحية أو الخثرة البيضاء، ولبطانة الأوعية شأن فيه إلى جانب الصفيحات، ثم تتداخل مع عوامل التخثر والعوامل الحالة للتخثر في علاقات معقدة. ولبعض العناصر الخلوية شأن في الإرقاء وهي الصفيحات والخلايا البطانية مع عوامل بروتينية ملتصقة على البطانة الوعائية أو جوالة في الدوران.

يعد الفيبرينوجين وعامل فون ويلبراند عاملين ضروريين لالتصاق الصفيحات وتجمعها، كما أن لحالة الأوعية شأناً في استمرار النزف الدموي وتشكل الخثرة.

الدراسة الشكلية للصفيحات:

الصفيحات أصغر الخلايا الدموية إذ تقيس ٢-٥ ميكرومتر، وهذه الخلايا غير المنواة هي أجزاء سيتوبلازمية تنفصل من النواءات في نقي العظام. يبلغ تعداد الصفيحات ١٥٠-٤٥٠×١٠٠٠/دل وتستمر جائلة في الدوران ٩-١٢ يوماً.

تبدو الصفيحات قرصية الشكل تحت المجهر الضوئي ولكنها قد تغير شكلها حينما تتفعل وتصبح قادرة على التقلص والإفراز. وقد مكّن المجهر الإلكتروني من معرفة بنيتها على نحو دقيق.

يتألف غشاء الصفيحات من طبقتين من الفوسفوليبيد والليبيدات السكرية موزعة على نحو غير متناظر، ويندخل ضمن هذا البناء بروتينات قد يكون بعضها عابراً للغشاء. وللليبيدات السكرية فعل المستقبلات وتؤثر في وظيفة التجمع والالتصاق. كما يوفر الهيكل الصفيحي المؤلف من القنيات والألياف الحفاظ على الشكل القرصي للصفيحات ويؤثر في التقلص الصفيحي الذي يؤدي إلى إفراغ الحبيبات الصفيحية الموجودة بين الألياف.

هناك ثلاثة أنواع من الحبيبات:

١- الحبيبات الكثيفة: وتعد ٥-٦ في الصفيحة الواحدة وهي غنية بالكالسيوم ومخزن الـ ADP-ATP والسيروتونين.

٢- حبيبات ألفا: تحوي في غشائها pselectin (CD62),GPIIb-IIIa,) والذي يظهر على سطح الصفيحات عند بدء الإفراز. كما أنها تحوي العديد من المواد التي تتجمع بفضل الاستقلاب الخلوي أو المصنعة من قبل النواءات، وبعضها مواد بروتينية تؤثر في عملية الإرقاء كالعامل الخامس عامل فون ويلبراند والفيبرينوجين والبروتين S, PAI-1.

٣- الحبيبات الحالة: وتحوي إنزيمات كالفوسفاتاز الحمضة وأ. ريل فوسفاتازو الكاتبسين G cathepsin. عندما تتفعل الصفيحات، تفقد شكلها القرصي وتصبح مكورة ذات استطالات وتتجمع الحبيبات محاطة بالقنيات ثم يتحرر محتواها إلى خارج الصفيحات وعند انكماش العلقة تتمادى استطالات الصفيحات مع خيوط الفيبرين.

بنية الأوعية ووظيفتها في الإرقاء:

تتألف الأوعية من ثلاث طبقات: البطانية والمتوسطة والمصلية.

تتألف الطبقة **البطانية** من طبقة وحيدة من الخلايا في تماس مع الدم من جهة والطبقة تحت البطانية من جهة أخرى. وتتكون الطبقة **المتوسطة** من عضلات ملس. تنفصل الطبقة **المصلية** عن المتوسطة بطبقة مرنة خارجية تحوي التوعية الدموية والألياف العصبية والنسيج الداعم، وتتغير هذه البنية بتغير حجم الوعاء.

يمنع السطح البطاني تشكل الخثرات بآلية فاعلة ومنفعلة، فالوجه الداخلي للخلايا البطانية غني بالغليكوأمينوغليكان ذي الشحنة السلبية التي تتنافر مع الشحنات السلبية للصفيحات، كما أن الخلايا البطانية تصنع عوامل مضادة للتخثر وتجمع الصفيحات كالبروستاسيكلين (prostacyclin) PGI2 وEDRF أو NO (أحادي أكسيد الآزوت).

تساعد كل أذية وعائية على كشف الطبقة تحت البطانية وتطلق الشرارة لبدء حادثة الخثار والإرقاء الأولي، وعند حدوث هذه الاستجابة الأولية تشكل حلقة ذاتية التفعيل تعتمد على حجم الأذية الوعائية وبنية الوعاء المصاب، فكلما صغر قطر الوعاء زاد غنى الطبقة تحت البطانة بالليفات الدقيقة والقدرة على إيقاف النزف.

وظائف الصفيحات:

١- وظيفة الالتصاق:

تكون الاستجابة الأولية للأذية الوعائية بالتصاق الصفيحات على السطح المصاب، وتعتمد هذه الخطوة على قدرة الصفيحات على تمييز السطح المصاب، ويعتمد ذلك على **آليتين:** فالصفيحات تتفاعل من جهة مع مادة لاصقة تصبح مكشوفة بتأثير الأذية الوعائية ومن جهة أخرى تتفعل الصفيحات بمحرض يتحرر عند الأذية الوعائية ويسمح لها

بالالتصاق بالسطح المصاب. ويتطلب هذا الالتصاق عوامل صفيحية، وعائية وبلازمية:

أ- البروتينات السكرية الغشائية: أهمها **المعقد** Gp-Ib/IX الذي يرتبط بالهيكل الصفيحي بفعل البروتين الرابط للأكتين والذي يرافق بروتيناً آخر غنياً بالليوسين (غليكوبروتين V).

وتسهم بروتينات سكرية أخرى من زمرة integrins في عملية الالتصاق مثل GPIc-IIa وهو مستقبل اللامنين وGPIa/IIa وهو مستقبل الكولاجين وGPIIIb، GPIV.

ب- البروتينات اللاصقة: تحرض مكونات النسيج الضام للطبقة تحت البطانية التصاق الصفيحات وتفعيلها بآليات مختلفة، فالصفيحات تلتصق بالكولاجين وبنيات وعائية وليفية بوساطة عامل فون ويلبراند.

وللكولاجين وعامل فون ويلبراند والفيبرونيكتين شأن في الالتصاق داخل الأوعية، وكذلك للفيبرينوجين والفيبرين تأثير محدد فيه.

ج- عامل فون ويلبراند: هو بروتين سكري عالي الوزن الجزيئي، تصنعه النواءات والخلايا البطانية، ويقع الجين المسؤول عن صنعه على الصبغي١٢، ويخزن في الحبيبات α في الصفيحات وفي الخلايا البطانية.

لعامل فون ويلبراند شأن مهم في التصاق الصفيحات بالأوعية وبعضها ببعض، كما يشكل مركباً مع العامل الثامن عبر جسور ثنائية الكبريت تقع في نهاية السلسلة الأمينية ويحميه من الانحلال. وقد تم تعرف سلسلة الحموض الأمينية المشكلة لعامل فون ويلبراند وأمكن معرفة وظائف الأجزاء المختلفة منها.

ولعامل فون ويلبراند شأن في نقل العامل الثامن ولصق الصفيحات بالبطانة حيث يرتبط بـ(GPIb) الصفيحي بفضل ثلاث سلاسل ويبدأ عملية تفعيل الصفيحات.

د- الحالة الوعائية: لجريان الدم أثر مهم في الالتصاق؛ إذ يزداد الالتصاق بزيادة الجريان، لأن الصفيحات تكون على هوامش الوعاء في حين تكون الكريات الحمر مركزية الجريان.

تزيد القوة النابذة التصاق الصفيحات بالبطانة الوعائية وبعضها ببعض، وعند ضعف الجريان تلتصق الصفيحات بالكولاجين خاصة.

تزيد قوة جريان الدم عندما ينقص قطر الوعاء، كما تقل نسبة الكولاجين في بنية الوعاء، وهنا تلتصق الصفيحات بالبنية الليفية بوجود عامل فون ويلبراند.

٢- تفعيل الصفيحات:

يتم بعد نقل إشارة من خارج الخلية وترجمتها إلى معلومات داخل الخلية، وتتم هذه العملية بعد الاتصال بمستقبلات نووية تتصل بنظام محفز أو مثبط. تتحول الصُفيحة المفعلة إلى الشكل المكور وتمتد منها استطالات وتلتحم الحبيبات بالغشاء وتفرز محتواها الذي يضاعف من عملية التفعيل وتظهر مستقبلات جديدة على سطح الغشاء الصفيحي، كما يعدل هذا التفعيل GPIIb،IIIa الذي يكتسب المقدرة على الالتصاق بالفيبرينوجين وعامل فون ويلبراند.

٣- التجمع الصفيحي:

تتجمع محرضات التجمع الصفيحي في موضع الأذية الوعائية وهي الترومبين والكولاجين ومنتجات وسيطة منحلة تتحرر عند تفعيل الصفيحات وهي الترومبوكسان A2 والعامل المفعل للصفيحات PAF وADP.

تعدل هذه المنتجات شكل الصفيحات التي تشكل بدورها جسوراً بين الجزيئات المختلفة. يتفعل التجمع الصفيحي بارتباط الفيبرينوجين والمركب GPIIb¨IIIa الموجود على سطح الصفيحات المفعلة. إن المركب GPIIb¨IIIa هو من عائلة Integrins وهي بروتينات سكرية نافذة عبر الغشاء تتألف من سلسلتين مرتبطتين، ووظيفتها تثبيت العناصر الأخرى.

٤- وظائف التخثر:

تعد الصفيحات الملتصقة على الطبقة تحت البطانية مصدراً مهماً للفوسفوليبيدات المحرضة للتخثر، وكانت هذه الفعالية تدعى العامل الصفيحي الثالث الذي يظهر في أثناء تفعيل الصفيحات.

تتوضع الفوسفوليبيدات في الحالة العادية على نحو غير متناظر على الطبقة الباطنة وبعد التحريض يسرُع مرور الأمينو فوسفوليبيد باتجاه الوريقة الخارجية. ويلاحظ شأن الصفيحات أيضاً في إفراز العامل الخامس ، كما يرتبط العامل الثامن بعامل فون ويلبراند بالتركيز العالي.

استقصاء الإرقاء الأولي:

يستدعي هذا الاستقصاء دراسة الصفيحات وعامل فون ويلبراند، كما يستدعي الدراسة العامة بقياس زمن النزف الذي يجب أن يجري بشروط دقيقة، وليس له أهمية عند نقص تعداد الصفيحات عن ٥٠,٠٠٠/دل وهو يؤثر في تقييم وظيفة الصفيحات.

١- تعداد الصفيحات: وهو يظهر التوازن بين الإنتاج في نقي العظام والاستهلاك في المحيط الوعائي، ويراوح بين

١٥٠,٠٠٠- ٤٠٠,٠٠٠/دل.

يجمع الدم الطازج بعد سحبه من الوريد في أنبوب يحوي مانعاً للتخثر EDTA وكل تعداد للصفيحات تحت المستوى الطبيعي يستدعي قراءة لطاخة محيطية لتحري التجمعات الصفيحية، وليس من النادر حدوث هذا الأمر حتى بوجود مانع التخثر.

تفيد العدادات الإلكترونية في هذا المجال، فتعطي العدد والحجم الوسطي للصفيحات وتعطي مخططاً لتوزع الحجم الصفيحي.

٢- قياس زمن النزف: أصبح لا يجرى منوالياً قبل العمليات الجراحية، ولكن تبقى له أهميته لتقييم وظيفة الصفيحات وبعض أشكال داء فون ويلبراند، ويجب قياس زمن النزف عند كل مريض له قصة نزفية إذا كان تعداد الصفيحات طبيعياً. ولا فائدة من إجرائه في مرضى يتناولون مضادات التصاق الصفيحات.

والطرق المعتمدة للقياس معايرة جيداً حالياً، فتقنية Ivy بالنقاط الثلاث أو بالشق تجرى على مقدم الساعد بوجود ضغط مستمر يقدر بـ(٤٠ ممز)، وتختلف القيم بحسب الطريقة المعتمدة.

٣- معايرة عامل فون ويلبراند: تجب معايرته عند كل شخص لديه قصة نزف متكرر شخصي أو عائلي مهما يكن زمن النزف وزمن الترومبوبلاستين الجزئي المفعلPTT. تتم المعايرة المناعية لعامل فون ويلبراند VWFAg بتقنية ELISA، والمجال المتوقع كبير يراوح بين ٥٠-٣٠٠٪ ويزداد المستوى مع تقدم العمر، ويكون مستواه أقل عند ذوي الزمرة O.

وأما قياس فعالية عامل فون ويلبراند فيعتمد على قياس فعالية التميم ريستوسيتين VWFRco وينخفض هذا المستوى في كل أشكال داء فون ويلبراند، وهو الفحص الأكثر أهمية.

يؤمن عامل فون ويلبراند نقل العامل الثامن ولذلك يجب معايرة العامل الثامن الذي قد ينقص مسبباً تطاول PTT.

يعتمد تصنيف نمط داء فون ويلبراند على قياس التجمع الصفيحي بوجود الريستوسيتين بوسط بلازمي غني بالصفيحات أو فقير بها، ودراسة توزع المماثلات بالرحلان الكهربائي على agarose، ويساعد هذا التصنيف على توجيه العلاج.

٤- قياس تجمع الصفيحات في الزجاج: يجرى بطرق القياس الضوئي بوجود بلاسما غنية بالصفيحات، ويقوم الجهاز بتسجيل كمي لزيادة نقل الضوء بدرجة حرارة ٣٧ درجة مئوية وبتحريك ثابت للصفيحات الموضوعة بتماس محرضات التجمع.

٥- طرائق أخرى لقياس وظائف الصفيحات:

أ- الالتصاق: لا توجد طريقة بسيطة لقياس التصاق الصفيحات على البطانة. ولقياس الالتصاق على الكولاجين يجرى القياس على مراشح غنية بالسيفاروز، ويتثبط تجمع الصفيحات بالعمل بوسط حامضي أو بوجود EDTA.

ب- قياس إفراز الصفيحات: يتم بقياس thromboglobulin β وقياس إفراز السيروتونين الموسوم C14 وكمية ATP المتحررة من الصفيحات والمعايرة بطريقة حيوية ضوئية.

ج- الاستقلاب داخل الصفيحات: من المهم دراسة الاستقلاب داخل الصفيحات، وذلك بمعايرة الكالسيوم داخل الخلوي ودراسة استقلاب حمض الأراشيدونيك وتغيرات مستوى AMPc وفسفرة البروتينات الصفيحية.

د- دراسة البروتينات السكرية في الصفيحات: استبدلت بتقنيات القياس الكهربائية الضوئية التي تحتاج إلى كمية كبيرة من الدم تقنيات القياس بالجريان التي تتمتع بميزتين: أولاهما الحاجة إلى كمية بسيطة من الدم، وثانيهما سرعة إجراء التحليل الذي يعطي النتائج خلال ساعة.

تتعرف الأضداد المستخدمة محددات موجودة على البروتينات السكرية على الصفيحات anti-IIb,IIIa,anti-Ib في أثناء الراحة أو في أثناء التفعيل anti-GMP-140، أو محدداً موجوداً على ربيطة ligand التي تتثبت على الصفيحات بعد تفعيلها anti- fibrinogen, anti-RIBS .

هـ- الدراسة المناعية للصفيحات: تتمتع الصفيحات بمستضدات نوعية مختلفة يدعى كل منها المستضد الصفيحي البشري HPA (human platelet antigen)، وقد تم تعرف ثمانية منها حتى الآن. وقد تكون مسؤولة عن بعض المظاهر المرضية كنقص الصفيحات بالتمنيع الغيري الذي يحدث بين الأم والجنين بعد الولادة، أو بعد نقل الدم، ويعتمد تشخيص هذه التظاهرات على دراسة التنميط المناعي للصفيحات.

قد تظهر أضداد ذاتية في بعض الاضطرابات المناعية وفي سياق نقص الصفيحات المناعي الذاتي ITP.

إن قياس الغلوبولينات المناعية غير نوعي في هذه الحالات ويفضل تحري الأضداد الذاتية بتقنيات خاصة MAIPA (monoclonal antibody specific immobilization of platelet antigen) أو باختبار Western blot، مع ملاحظة أن هذه التقنيات غير ضرورية لوضع التشخيص في سياق الفرفريات

المناعية ITP.

و- **الفعالية المحرضة للخثار:** تتعلق هذه الفعالية للصفيحات بفعالية prothrombinase، ويمكن تحريها على نحو غير مباشر بمعايرة العامل الثاني في المصل بعد ٢٤ ساعة من حدوث التخثر.

الاضطرابات النازفة وعائية المنشأ

إيمان الخطيب

أسباب النزوف الشاذة:

قد ينجم النزف الشاذ عن أحد الأسباب التالية:

١- الاضطرابات الوعائية.

٢- نقص الصفيحات الدموية.

٣- خلل وظيفة الصفيحات.

٤- اضطراب عوامل التخثر.

ويساعد تحديد مكان النزف غالباً على اكتشاف السبب، فالاضطرابات الوعائية ونقص الصفيحات الدموية مثلاً يرافقها نزف من الأغشية المخاطية والجلد، في حين يرافق اضطرابات عوامل التخثر غالباً نزف في المفاصل والأنسجة الرخوة.

اضطرابات الجملة الوعائية:

هي مجموعة من الحالات متغايرة المنشأ heterogeneous group تتصف بسهولة التكدم والنزوف التلقائية من الأوعية الدموية الصغيرة. ويكون الشذوذ الأساسي في هذه الحالات إما في الأوعية ذاتها وإما في الأنسجة البطانية حول الأوعية الدموية. وتكون معظم حالات النزف المرافقة خللاً معزولاً بالأوعية الدموية غير شديدة، ويظهر النزف على نحو أساسي في الجلد مسبباً حبرات petechia وكدمات (الجدول رقم١) ومن الأغشية المخاطية في بعض الحالات. تقسم الاضطرابات الوعائية إلى وراثية ومكتسبة.

ولا بد قبل التحدث عن الاضطرابات الوعائية المنشأ من التحدث قليلاً عن الأعراض السريرية والتشخيص التفريقي الذي يجب من أجله أخذ قصة مرضية دقيقة وإجراء فحص سريري جيد وفحوص مخبرية مناسبة.

ويجب أن يقرر الطبيب ما إذا كان هناك:

١- اضطراب نزفي.

٢- وهل هو وراثي أو مكتسب؟

٣- وتحديد الخلل بدقة هل هو في الإرقاء الأولي أو الثانوي؟

القصة المرضية: تتضمن **الاستفسار عن النواحي التالية:**

١- **عمر المريض حين ظهور الأعراض؛** إذ أن ظهور الأعراض النزفية مباشرة أو بعد مدة قصيرة من الولادة يشير إلى اضطراب وراثي، ولو أن البدء المتأخر للنزف لا ينفي الاضطراب الوراثي. كما يشير النزف من الحبل السري والختان إلى خلل في عوامل التخثر.

٢- **شدة الأعراض:** يسأل المريض عن شدة النزوف واستمرارها، وهل سيرها مستمر طويلاً خلال الحياة أو تحدث على نحو وحيد أو متقطع؟ وقد تكون زيادة النزف المتوقع - بعد استئصال اللوزات أو قلع الأسنان أو الرضوض أو الجراحة أو الولادة - مفتاح التشخيص.

٣- **القصة العائلية:** يوحي وجود أقارب في العائلة لديهم أعراض مشابهة بمرض وراثي، وقد يقرر تحليل شجرة النسب pedigree analysis نموذج الوراثة، وقد لا يكون لدى المصابين بالشذوذات الوراثية بالضرورة قصة عائلية إيجابية.

٤- **الأمراض المرافقة:** يجب السؤال عن وجود أمراض مرافقة مثل الخباثات وفقر الدم اللامصنع والابيضاض واليوريميا وأمراض الكبد أو الأخماج؛ إذ إن هذه الحالات كثيراً ما يرافقها عيب في عوامل التخثر أو خلل في الصفيحات أو في الأوعية الدموية.

الموجودات السريرية	الصفيحات - الأوعية الدموية	عوامل التخثر
نزوف مخاطية	شائع	نادر
حبرات	شائع	نادر
أورام دموية عميقة	نادر	مميزة
نزوف من جرح الجلد	شائع	نادر
جنس المريض	متساوٍ	> ٨٠٪ (ذكور)

الجدول (١) يوضح الاختلافات السريرية بين أمراض الصفيحات والجملة الوعائية وعوامل التخثر.

٥- **معرفة السوابق الدوائية:** إذ إن العديد من الأدوية معروفة بتداخلها بالعملية الإرقائية مثل الأسبرين والمميعات والأدوية الكيميائية وغيرها.

٦- أخيراً: **الاستقصاء عن التعرض لمواد سمية** كيميائية سابقاً أو حاضراً مثل البنزين benzene والمبيدات الحشرية أو أصبغة الشعر.

الفحص السريري: يركز على نوع النزف ومكانه ووجود حبرات أو كدمات، وهل النزف من مكان واحد أو من أمكنة متعددة؛ وهل هو تلقائي أو ناجم عن رض كبير؟ وهكذا فإن المعلومات المستخلصة من القصة المرضية والفحص السريري مهمة جداً للطبيب للتوجه نحو إجراء التحاليل المخبرية المناسبة ومعرفة الإصابة النوعية في الجهاز الإرقائي.

التقييم المخبري للشذوذات النزفية: لا توجد تحاليل مخبرية خاصة لتقييم الجهاز الإرقائي تقييماً كاملاً، وإنما تجرى بداية فحوص ماسحة screening test يستطاع بالاعتماد عليها تقرير وجود شذوذ إرقائي. تتألف الفحوص الماسحة الأولية من تعداد عام وتعداد صفيحات الدم وزمن النزف وزمن البروترومبين PT وزمن الترمبوبلاستين الجزيئي PTT ويضيف بعضهم عيار الفيبرينوجين وزمن تخثر الترومبين thrombin clotting time، وتجرى كذلك تحاليل لمنتجات تدرك الفيبرين FDP أو قياس معدل antithrombin III، ومع هذا قد تكون الأعراض عند بعض المرضى خفيفة إلى درجة تكون معها الفحوص الماسحة الإرقائية غير حساسة لكشف الشذوذ، وهنا يجب على الطبيب الاستعانة بخبرته السريرية مستفيداً من القصة السريرية وفحص المريض الفيزيائي.

اضطرابات الجملة الوعائية:

الأوعية الدموية مسؤولة عن الإرقاء بطرق عديدة، قد تؤدي شذوذات تركيب هذه الأوعية بتخرب طبقتها البطانية أو النسيج ما تحت البطاني إلى العديد من الأعراض السريرية والحالات المرضية.

وتتضمن **الأعراض** سهولة التكدم والحبرات وزيادة النزف أو النزوف التلقائية من الأغشية المخاطية. ويكون تعداد الصفيحات وعوامل التخثر screenings test كلها طبيعية ويكون زمن النزف طبيعياً وقد يتطاول في بعض الحالات.

هناك فحص قديم وغير شائع الاستعمال من قبل الأطباء لتقييم الجملة الإرقائية البدئية هو **اختبار العاصبة** tourniquet test، ويسمى كذلك اختبار رامبل ليد Rumple- Leede test أو اختبار الهشاشة الوعائية. ويجرى بتطبيق كم جهاز الضغط على القسم العلوي من الذراع ورفع الضغط إلى ٨٠-١٠٠مم ز مدة ٥ دقائق، وبعد فترة راحة مدة ١٠-١٥ دقيقة تفحص منطقة قطرها نحو (٤)سم على الوجه الراحي للساعد للبحث عن وجود الحبرات petechiae. التي يشير ظهورها إلى زيادة نفوذية الأوعية الذي يسمح للدم بالتسرب من اللمعة.

يكون اختبار العاصبة إيجابياً في الحالات التالية:

١- إصابة وعائية (الأوعية الدموية).

٢- نقص تعداد الصفيحات.

٣- اضطراب وظيفة الصفيحات.

والمأخذ على هذا الاختبار أنه لا يساعد على التشخيص التفريقي للإصابات الوعائية وتبقى القصة السريرية والفحص الفيزيائي هي الأهم.

ويوضع تشخيص أمراض الأوعية الدموية حين عدم وجود دليل على اضطراب الصفيحات أو عوامل التخثر عند مرضى لديهم أعراض نزفية.

تكون أمراض الأوعية الدموية وراثية أو مكتسبة، وتنجم الأمراض الوعائية الوراثية عن شذوذ تركيب النسيج الضام تحت البطاني، وهي: توسع الشعريات الوراثي hereditary telangiectasia ومتلازمة إهلر دانلوس Ehlers- Danlos ومتلازمة مارفان Marfan Syndrome وتكون العظم الناقص osteogenesis imperfecta والورم الأصفر الكاذب المرن pseudoxanthoma elasticum.

أما الأسباب المكتسبة فتنجم عن شذوذ النسيج تحت البطاني وعن أسباب أخرى لها علاقة بتغير الخلايا البطانية.

وتسمى معظم هذه الأمراض الفرفريات الوعائية لعدم وجود نقص صفيحات فيها.

تصنيف الاضطرابات المكتسبة للأوعية الدموية:

١- الفرفريات الناتجة من نقص النسيج الضام:

- الفرفرية الشيخوخية senile purpura.
- داء كوشينغ.
- المعالجة بالكورتيزون.
- عوز الفيتامين C.

٢- الفرفريات المترافقة مع البارابروتينات:

- البارابروتينميا (البارابروتين في الدم) paraproteinemia.
- الداء النشواني.

٣- الفرفريات الناتجة من التهاب الأوعية:

- الفرفريات التحسسية (هينوخ شونلاين).
- الأخماج.
- الأدوية.

٤- الفرفريات الرضية:

- ارتفاع الضغط الوريدي.
- الإدمان.
- الفرفرية المصطنعة.

أولاً- الاضطرابات الوراثية للجملة الوعائية:

١- توسع الشعيرات الوراثي النزفي hereditary telangiectasia (HT):

يسمى أيضاً داء أوسلر ويبر ريندو Osler Weber-Rendu disease وهو يورث بصفة جسدية قاهرة. وصف Sutton المرض أول مرة عام ١٨٦٤ ثم وصفه كل من Osler, Weber, Rendu وسمي بأسمائهم.

الإمراض: توسع الشعيرات الوراثي هو اضطراب جيني وراثي يؤدي إلى شذوذ في الأوعية الدموية ويحدث بنسبة واحد لكل ٥٠٠٠٠ شخص.

يحدث لدى المرضى ميل إلى تشكيل أوعية دموية من دون وجود شعيرات capillaries بين الشرايين والأوردة كما هو موجود في الإنسان الطبيعي، مما يؤدي إلى مرور الدم الشرياني من الشرايين ذات الضغط العالي مباشرة إلى الأوردة ذات الضغط المنخفض خلافاً لانخفاض الضغط الدموي التدريجي الذي يحدث في الشعيرات الدموية الدقيقة في الخلايا الطبيعية، وتكون هذه الأمكنة التي تصل الشرايين بالأوردة مباشرة هشة قد تتمزق بسهولة وتؤدي إلى النزوف. يطلق اصطلاح توسع الشعيرات telangiectasia على الأوعية الدموية الصغيرة المصابة، في حين يسمى تشوه الأوعية الدموية الكبيرة التشوه الشرياني الوريدي arteriovenous malformation. ويميل توسع الشعيرات إلى الحدوث على سطح الجسم مثل الجلد والأغشية المخاطية، في حين يميل التشوه الشرياني الوريدي للحدوث في الأعضاء الداخلية للجسم.

الوراثة: يورث المرض وراثة جسمية سائدة؛ أي إذا كان أحد الأبوين حاملاً للجين المصاب فإنه ينقله إلى أولاده بنسبة ٥٠٪، ويكون المرض قاتلاً في النمط المتماثل الأمشاج.

يصنف المرض في خمسة نماذج بالاعتماد على الطفرة المسببة: النموذج الأول من HHT ناجم عن طفرة بجين يسمى إندوغلين endoglin يتوضع على الصبغي التاسع، النموذج الثاني من HHT ناجم عن طفرة بالجين ACVRL1.

وهناك نموذج متلازمة توسع الشعيرات الوراثي النزفي الشبابي السلائلي ناجم عن طفرات بالجين SMAD4، ويرافقه ظهور سلائل في السبيل المعدي المعوي وإنشاء بروتينات موجودة في الطبقة الداخلية للأوعية الدموية، وتتفاعل هذه البروتينات مع عوامل النمو التي تسيطر على تطور الأوعية الدموية.

الأعراض السريرية:

١- **الرعاف:** أكثر المظاهر شيوعاً ويكون تلقائياً ومتردداً

النمط HHT	الجين المصاب	الأعراض السريرية
HHT1	endoglin على الصبغي (٩)	الميل إلى تطور الأعراض باكراً مع احتمال أكبر لحدوث التشوهات الشريانية الوريدية في الرئة والدماغ
HHT2	ALK-1 على الصبغي (١٢)	خطورة الإصابة الكبدية أكثر
juvenile hemorrhagic hereditary/ polyposis telangiectasia syndrome	SMAD4 على الصبغي (١٨)	تشوهات شريانية وريدية مع الميل إلى تشكل سليلات في السبيل المعدي المعوي
HHT3	لم يعرف بعد، قد يكون متوضعاً على الصبغي (٥)	خطورة الإصابة الكبدية أكثر
HHT4	لم يعرف بعد، قد يكون متوضعاً على الصبغي (٧)	خطورة الإصابة الكبدية أكثر

الجدول (٢) أشكال داء توسع الشعيرات الوراثي النزفي.

(ليلي خاصة).

٢- مظاهر توسع الشعيرات في الأغشية المخاطية: يتميز بوجود فرفريات مسطحة flat حمر أو أرجوانية على الأغشية المخاطية. تحدث هذه الآفات على الشفتين واللسان والسبيل المعدي المعوي والسبيل التنفسي وراحة اليدين وأخمص القدمين، وقد تشاهد هذه الآفات في كل الأعضاء بتشريح الجثة (الشكل ١).

قد يتجاوز قطر هذه البقع (٣)ملم وتتحد أحياناً لتصبح ممتدة بشكل عنكبوتي، تشحب أو تبيض بالضغط. يبدأ توسع الشعيرات بالحدوث في الطفولة وتصبح أكثر وضوحاً مع تقدم العمر.

٣- التشوهات الشريانية الوريدية الحشوية: هي تشوهات شريانية وريدية لا تحوي أوعية شعرية، مؤلفة من اتصال مباشر بين الشرايين والأوردة، وهذه التشوهات قد تكون رئوية أو دماغية أو كبدية أو نخاعية أو معدية معوية.

يؤكد التشخيص بالاستجواب والفحص السريري الدقيق والسوابق العائلية وإجراء تحليل صبغي للبحث عن الجينات المصابةmutation scanning.

العلاج: لا يوجد علاج نوعي للمرض، والعلاج داعم فقط بإيقاف النزف بالضغط الموضعي وإعطاء مركبات الحديد الفموية إذا حدث فقر الدم؛ والعلاج بالليزر؛ وترقيع الأوعية الدموية المصابة في الحالات الشديدة.

٢- متلازمة اهلر دانلوس Ehlers- Danlos syndrome:

هي مجموعة من اضطرابات النسج الضامة الوراثية ناجم عن عيب في تركيب الكولاجين (بروتين في النسيج الضام)، يساعد الكولاجين الأنسجة على مقاومة التشوه (بإنقاص المرونة elasticity). تنجم الآلية الإمراضية عن زيادة المرونة بسبب النقص الثانوي للكولاجين الشاذ.



الشكل (١) فرفريات على الأغشية المخاطية لمريض لديه متلازمة أوسلر ويبر

تتفاوت الأعراض بحسب الطفرة المسببة من أعراض خفيفة إلى أعراض مهددة للحياة.

الموجودات السريرية: تنجم الأعراض عن عيب كمية الكولاجين III أو نقصها.

تصيب متلازمة EDS على نحو نموذجي المفاصل والجلد والأوعية الدموية وتتضمن العلامات والأعراض السريرية الكبرى:

- أصابع وأظفار مرنة (قابلة للانثناء)، مفاصل رخوة قابلة للالتواء والخلع وفرط البسط، وأقدام مسطحة flat feet(الشكل ٢-ب).
- سهولة التكدم، وهشاشة الأوعية الدموية مع ميل إلى تشكيل أمهات دم، جلد ناعم مطاطي (قابل للمط)، تأخر شفاء الجروح، نقص المقوية العضلية وضعف عضلي (الشكل ٢-أ).
- إصابات قلبية مثل أمراض القلب الدسامية.
- اضطرابات وعائية مثل (ظاهرة رينو والتزرق الشبكي livedo reticularis) وخلل في تكدس الصفيحات.
- وهناك أعراض أقل حدوثاً مثل نقص التصنع العظمي وتشوهات العمود الفقري مثل الجنف والحدب وانضغاط الأعصاب (متلازمة نفق الرسغ واعتلال أعصاب ونمل الأطراف).

الأسباب: هناك طفرات جينات معينة مسؤولة عن متلازمة اهلر دانلوس. تسبب طفرات هذه الجينات تغيراً في تركيب الكولاجين وإنتاجه أو البروتينات المتفاعلة مع الكولاجين ، يسهم الكولاجين في تركيب النسيج الضام في الجسم ودعمه، ولذلك فإن أي عيب في تركيبه قد يضعف الأنسجة الضامة في الجلد والعظام والأوعية الدموية وأعضاء أخرى مما يقود إلى ظهور أعراض المرض السريرية.

تورث معظم حالات اهلر دانلوس بنموذج الوراثة الجسدية السائدة، وهناك حالات تورث بصفة جسدية متنحية.

التشخيص: سريري، وقد تفيد خزعة الجلد ودراسة DNA والدراسات الكيميائية الحيوية لتأكيد التشخيص؛ ولكنها ليست حساسة لتعرّف كل نماذج المرض.

التصنيف: صنف المرض في الماضي في عشرة نماذج، ثم وضع الباحثون عام ١٩٩٧ تصنيفاً مبسطاً أنقصوا فيه عدد النماذج وجعلوها ستة نماذج أساسية، وقد تكون هناك نماذج أخرى قليلة سجلت في بعض العائلات فقط.

العلاج: لا يوجد لمتلازمة اهلر دانلوس علاج شافٍ، والعلاج داعم فقط مع مراقبة الجهاز القلبي الوعائي دورياً وفحص سريري ومعالجة فيزيائية واللجوء إلى استعمال أدوات





الشكل (٢) متلازمة اهلر دانلوس أ- الجلد المطاطي، ب-مفاصل رخوة قابلة للالتواء

تجبيرية تقويمية؛ وتجنب الفعاليات المؤذية للمفاصل وإصلاح المفاصل جراحياً وتعليم المرضى كيفية الحفاظ على المفاصل وإعطاء فيتامين C لإنقاص الكدمات وتحسين التئام الجروح.

ويجب على عائلة المصاب إجراء استشارة وراثية لتحري المرض.

يعتمد الإنذار على نموذج المرض.

٣- متلازمة مارفان Marfan syndrome (الشكل ٣):

هي حالة وراثية يحدث فيها عيب في النسيج الضام. ولما كان النسيج الضام موجوداً في كل الجسم فإن المتلازمة تصيب معظم الأعضاء بما فيها الهيكل العظمي والعينين والقلب والأوعية الدموية والجلد والجهاز العصبي والرئتين.

الأعراض السريرية: يقدر وقوع متلازمة مارفان بـ ١ لكل ٥٠٠٠ شخص في الولايات المتحدة الأمريكية. والأعضاء المتأثرة هي:

أ- الجهاز الهيكلي: يكون المصاب بهذه المتلازمة طويل القامة، أطرافه طويلة غير متناسبة مع باقي الجسم، ومن التشوهات الهيكلية الأخرى الحدب والقدم المسطحة.

ب- العينان: انخلاع الجسم البلوري انخلاعاً تاماً أو جزئياً عند ٥٠٪ من المرضى، وانفصال الشبكية، والزرق، وحسر البصر.

ج- الجهاز القلبي الوعائي: تسلخ الأبهر aortic dissection، ونفخات قلبية heart murmur بسبب الإصابة الدسامية.

د- الجهاز العصبي: خدر ونمل وضعف في الساقين.

هـ- الجلد: علامات تمدد الجلد stretch marks، فتق سري أو أربي.

و- جهاز التنفس: الشخير، وانقطاع النفس حين النوم.

يورث المرض وراثة جسدية سائدة، وتبدي التحاليل المخبرية تطاول زمن النزف وشذوذات مختلفة في وظيفة تكدس الصفيحات.

العلاج: لا يوجد علاج شافٍ والمعالجة داعمة فقط.

٤- تكون العظم الناقص osteogenesis imperfecta:

يورث وراثة جسدية سائدة، وهو مجموعة من الاضطرابات الجينية للنموذج I من طلائع الكولاجين. تشمل الأعراض السريرية بقعاً جلدية وخللاً أو عيباً بمَطْرِس نقي العظام bone matrix ويتشكل بالنتيجة عظم هش سهل الكسر.

وتتظاهر الأعراض النزفية بنزوف ضمن القحف وكدمات تلقائية ورعاف ونفث دم، وتظهر الفحوص المخبرية شذوذاً



الشكل (٣) متلازمة مارفان

في زمن النزف واضطراباً في وظيفة تكدس الصفيحات.

٥- الورم الأصفر الكاذب المرن pseudoxanthoma elasticum:
اضطراب نادر يورث وراثة جسدية متنحية، وهو تنكس النسيج المرن الموجود في الجلد وكل الشرايين، ولا زال الخلل الجيني غير واضح.

لا تظهر الأعراض إلا في العقد الثاني أو الثالث من العمر حين تبدو نزوف في أي مكان من الأعضاء ولاسيما في الجهاز المعدي المعوي والعين والكليتين والجلد على شكل كدمات وحبرات وفرفريات، ويحدث في بعض المرضى ميل إلى الخثار واحتشاء العضلة القلبية الحاد، وقد يتطاول زمن النزف.

ثانياً- الاضطرابات المكتسبة في الجهاز الوعائي:

١- تتضمن اضطرابات الجملة الوعائية التي تصيب على نحو أولي التراكيب تحت البطانية subendothieial structures مايلي:

الفرفرية الشيخوخية، ومتلازمة كوشينغ، وإعطاء جرعات عالية من الكورتيزون، والبثع scurvy (عوز الفيتامين C).

ينقص في كل هذه الحالات تركيب النسيج تحت البطاني الضام الداعم مما يؤدي إلى النزف وسهولة حدوث الكدمات كما في البروتينات الشاذة (اضطراب البارابروتين) والداء النشواني، أما الفرفريات الأرجية والفرفريات الناجمة عن الأخماج والفرفريات الدوائية فسببها التهاب الأوعية. يتصف النموذج الأساسي للفرفريات بوجود كدمات صغيرة أو حبرات petechiae إما بشكل تلقائي وإما بعد رض صغير وتسمى الفرفريات البسيطة purpura simplex. تتميز النزوف في الاضطرابات الخلقية بأنها شديدة وتنجم عن تمزق الجلد، في حين تنجم النزوف في الاضطرابات المكتسبة عن تمزق الأوعية الدموية عبر الجلد المصاب.

أ- الفرفرية الشيخوخية senile purpura: تشاهد عند الأشخاص المسنين وتبدو الكدمات على نحو تلقائي أو بسبب ضغط بسيط ولاسيما في مناطق الجسم التي تعرضت لضوء الشمس، وسبب هذه الفرفرية تنكس ألياف الكولاجين الداعمة بسبب تقدم العمر وتعرضها للإشعاع السافع actinic radiation، وكذلك تنكس النسيج المرن والنسيج الشحمي تحت الجلد مما يؤدي إلى تشقق الأوعية الدموية الصغيرة وتشكل الكدمات، ويكون الجلد المصاب رقيقاً مع نقص المرونة وسهولة التمزق وصعوبة شفاء الجروح عقب الرضوض. وتشبه الفرفرية الشيخوخية مظهر الفرفريات المتحرضة بالستيروئيدات أو فرفريات داء كوشينغ (الشكل ٤).

ب- متلازمة كوشينغ: آلية حدوث الكدمات بمتلازمة



الشكل (٤) الفرفرية الشيخوخية

كوشينغ مشابهة للآلية بالفرفريات الشيخوخية، وقد يكون لها علاقة بتغير النسيج الضام الداعم لجدران الأوعية الدموية أو لشذوذ السكاريدات المخاطية للنسيج الداعم.

ج- المعالجة بالكورتيزون: يسبب العلاج بجرعات عالية من الكورتيزون كدمات شبيهة بالكدمات المشاهدة بمتلازمة كوشينغ.

د- البثع scurvy: مرض سببه عوز الفيتامين C. الفيتامين C ضروري لتركيب الكولاجين وبغيابه يصبح الكولاجين غير كافٍ أو شاذاً، ويحدث النزف بسبب نقص النسيج الداعم تحت بطانة الأوعية الدموية.

الأعراض السريرية هي نزف لثوي مع نزوف حول جريبات الشعر على الذراعين والفخذين وقد تشاهد الكدمات والنزوف داخل العضلات. يكون زمن النزف طبيعياً، والعلاج بإعطاء فيتامين C فموياً.

٢- أمراض البارا بروتينات (البروتينات الشاذة):

البارا بروتينات هي غلوبولينات مناعية وحيدة النسيلة تنتج من نسيلة مفردة للخلايا البلازمية الشاذة. تحدث في عدة أمراض أو أورام خبيثة مثل الورم النقوي المتعدد multiple myeloma (MM)وأمراض التكاثر اللمفي.

تتضمن الأعراض المتعلقة بالإرقاء الفرفريات والنزوف والخثارات. تسبب البارا بروتينات خللاً نوعياً في الصفيحات وتشكل مثبطات ضد عوامل التخثر وأعوازاً بعوامل التخثر، وقد تنقص الصفيحات الدموية، ويؤدي فرط اللزوجة الناجم عن البروتين الشاذ إلى ركودة في الأوعية ونقص تروية وحماض ثم إلى زيادة نفوذية الأوعية.

تتضمن الأعراض النزفية بسبب العوامل السابقة الرعاف - الذي يشاهد بنسبة ٢٥٪ في المصابين بالبارا بروتينات - والحبرات والفرفريات والنزوف في أعضاء أخرى ولاسيما شبكية العين.





الشكل (٥) فرفرية هينوخ شونلاين

٣- الداء النشواني:

يحدث الداء النشواني إما بشكل أولي وإما بشكل ثانوي للبارابروتينات مثل الورم النقوي المتعدد الذي يترسب فيه الأميلوئيد المتشكل حول الأوعية وفي جدران الأوعية مما يؤدي إلى هشاشة الأوعية وحدوث الكدمات، وقد يحدث نزف ضمن الأحشاء أو تحدث الخثارات.

٤- الفرفرية الأرجية allergic purpura:

هي مجموعة من الاضطرابات التي تتميز بالحبرات والفرفريات ترافقها أعراض عامة أخرى، وتعد الفرفرية التأقية وفرفرية هينوخ شونلاين من مظاهرها (الشكل ٥).

يحدث المرض بعد السنتين من العمر ويعتقد أنها مناعية بطبيعتها، وقد يكون سببها أضداداً موجهة على نحو نوعي ضد البطانة الوعائية؛ لكن الأدلة على ذلك ضئيلة؛ عدا أنه قد لوحظ حدوث خمج سابق عند ٥٠٪ من المصابين.

تبدأ **الأعراض السريرية** بدءاً فجائياً، وهي مختلفة مثل الطفح والدعث والصداع والحمى والاضطراب المعدي المعوي والألم المفصلي. تبدأ الإصابة الجلدية على شكل شرى يصبح بعدها نزفياً، وقد تلتحم الإصابات المفردة لتشكل لويحات كبيرة وقد تشاهد حبرات، والمرض محدد لذاته. الفحوص المخبرية سلبية ماعدا اختبار العاصبة tourniquet test الذي قد يكون إيجابياً.

٥- الأخماج:

قد تحدث فرفريات بسبب الأخماج بأنواع مختلفة من العضويات المرضة، منها المكورات السحائية وغيرها من الجراثيم والفيروسات.

تترافق الفرفريات التالية للأخماج ونقص الصفيحات الدموية، وحين يكون تعداد الصفيحات طبيعياً يكون سبب الفرفريات التهاب الأوعية الدموية vasculitis وتخربها (الشكل ٦).

٦- الأدوية:

من المعروف عن بعض الأدوية إحداثها التهاب أوعية مع ظهور كدمات بغياب نقص الصفيحات، ومن هذه الأدوية الأسبرين والكينين والوارفرين.

وهناك آليات مناعية مختلفة ناجمة عن الآلية الإمراضية مشابهة للفرفريات الخمجية.

٧- الفرفرية البسيطة purpura simplex:

حالة سليمة معروفة بالفرفرية البسيطة أو متلازمة سهولة التكدم easy- bruising syndrome تحدث في النساء الشابات، تظهر كدمات تلقائية صغيرة على الجلد في الفخذين أو الذراع العلوي تدعى أحياناً حبرات



الشكل (٦) الفرفريات التالية للأخماج

الشيطان devil's pinches.

الفحوص المخبرية سلبية في بعض المرضى؛ في حين يكون اختبار تكدس الصفيحات شاذاً في بعضهم. سبب هذه الحالة غير معروف ويعتقد أن لدى بعضهم اضطراباً خفيفاً في وظيفة الصفيحات أو تحسساً دوائياً لا يمكن كشفه بالطرق المخبرية المتوافرة حالياً، ويظهر في نحو ٣٠-٤٠٪ من الأشخاص صفيحات كبيرة الحجم في اللطاخة الدموية.

٨- الفرفرية (الميكانيكية) mechanical purpura:

قد يكون سبب النزف الحبري في الجلد زيادة الضغط على لمعة الشعيرات بعد تمارين مجهدة أو سعال شديد أو نوبات صرعية.

٩- الفرفرية الصنعية artificially induced purpura:

قد تكون الكدمات الصنعية محدثة ذاتياً أو ناجمة عن الإدمان، ويصعب تمييزها من الكدمات المرضية الحقيقية. وهناك سبب آخر محرض للفرفريات والنزوف هو استهلاك مضادات التخثر مثل الهيبارين والكومارين استهلاكاً مفرطاً لا ضرورياً.

الاضطرابات النازفة صفيحية المنشأ

زاهرة فهد

أولاً- قلة الصفيحات:

تتميز النزوف الناجمة من قلة الصفيحات أو اعتلالها بأنها نزوف تلقائية جلدية على شكل حبرات (نمشات) أو فرفريات وكدمات مع نزوف في الأغشية المخاطية ولاسيما اللثوية، كما تترافق وتطاول النزف بعد الرضوض.

أهم أسباب قلة الصفيحات:

لنقص الصفيحات أسباب عديدة تبدو في الجدول رقم (١).

١- نقص إنتاج الصفيحات:

وهو أكثر الأسباب شيوعاً وقد يكون جزءاً من قصور النقي الشامل، أما تثبيط النواءات الانتقائي فينجم إما بسبب سمية دوائية وإما بسبب خمج فيروسي، وفي حالات نادرة قد يكون ولادي المنشأ بسبب طفرة تحدث على مستقبلات الترمبوبيوتين (مولد الصفيحات) c-MPL والذي يترافق أيضاً وتشوهات جسمية، ويشخص نقص الصفيحات بالقصة السريرية وتعداد الدم الكامل واللطاخة الدموية ودراسة نقي العظام.

٢- زيادة تخريب الصفيحات واستهلاكها:

١- قلة الصفيحات المناعية المجهولة السبب.

٢- قلة الصفيحات المناعية المحرضة بالأدوية.

٣- الفرفرية الخثارية بقلة الصفيحات TTP.

٤- فرط نشاط الطحال وزيادة الطور الطحالي.

٥- التخثر المنتشر داخل الأوعية DIC.

١- قلة الصفيحات المناعية مجهولة السبب Idiopathic immune thrombocytopenic purpura:

يمكن تقسيم قلة الصفيحات المناعية إلى **شكل** مزمن وشكل حاد.

أ- قلة الصفيحات المناعية المزمنة chronic ITP:

هي اضطراب شائع نسبياً ولاسيما عند النساء في عمر الـ ١٥-٥٠ سنة وهي أكثر أسباب قلة الصفيحات المعزولة من دون فقر دم أو نقص كريات بيض شيوعاً، وهي عادة أولية مجهولة السبب ولكنها قد تشاهد بالترافق وبعض الأمراض مثل الذئبة الحمامية الجهازية SLE والخمج بفيروس نقص المناعة المكتسب (HIV) وغيرها (الجدول رقم١).

الآلية الإمراضية: يؤدي ارتباط الصفيحات بأضداد ذاتية من نوع IgG إلى إزالتها على نحو مبكر من الدوران من قبل البالعات في الجهاز الشبكي البطاني ولاسيما الطحال.

إن مدة حياة الصفيحات الطبيعية نحو ٧ أيام، تنقص في حالات الـ ITP إلى عدة ساعات. وتزداد كتلة النواءات ومعدل إنتاج الصفيحات على نحو متوازٍ إلى نحو خمسة أمثال الحد الطبيعي.

١- نقص إنتاج الصفيحات:
أ- تثبيط النواءات الانتقائي:
● خلل وراثي نادر.
● دوائي وفيروسي وتعرض للكيميائيات.
ب- جزء من قصور النقي الشامل:
● الأدوية السامة للخلايا.
● المعالجة الشعاعية.
● فاقة الدم اللاتنسجية.
● الابيضاضات.
● خلل تنسج النقي.
● تليف النقي.
● ارتشاح النقي بالأورام الخبيثة.
● الورم النقوي العديد.
● الخمج بفيروس نقص المناعة المكتسب.
٢- زيادة استهلاك الصفيحات:
أ- مناعي:
● مناعة ذاتية (مجهولة السبب).
● مرافق للذئبة الحمامية، والابيضاض اللمفاوي المزمن واللمفومات.
● أخماج: ملاريا، وفيروس نقص المناعة المكتسب HIV، وفيروسات أخرى.
● محدث بالأدوية: هيبارين، والمسكنات، ومضادات الالتهاب، والصادات.
● بعد نقل الدم.
● نقص الصفيحات بالتمنيع الوالدي الجنيني.
ب- التخثر المنتشر داخل الأوعية DIC.
ج- TTP فرفرية قلة الصفيحات الخثارية.
د- توزيع الصفيحات توزيعاً غير طبيعي: ضخامات الطحال.
هـ- الضياع بالتمديد: نقل الدم الكتلي المحفوظ.
الجدول (١)

المظاهر السريرية: غالباً ما يكون بدء الأعراض خفياً وتدريجياً؛ إذ تظهر نزوف نمشية (حبرات) وكذلك سهولة التكدم، وقد تظهر عند النساء نزوف طمثية. أما النزوف من المخاطيات مثل الرعاف ونزوف اللثة فتحدث غالباً في الحالات الشديدة من قلة الصفيحات وهي لحسن الحظ نادرة.

يميل السير السريري لقلة الصفيحات المزمنة إلى النكس والهجوع التلقائي لذلك من الصعب التنبؤ بسيره. وهناك عدد من الحالات اللاعرضية التي تكشف منوالياً بالتحاليل الدموية. لا يجس الطحال ما لم ترافق قلة الصفيحات أمراض تسبب ضخامة الطحال.

التشخيص:

(١)- يراوح عدد الصفيحات بين ١٠-٥٠ ×١٠^٩/ل، ويكون الخضاب وتعداد الكريات البيض طبيعياً إلا في حالات عوز الحديد الناجم عن الضياع الدموي والنزوف.

(٢)- تظهر اللطاخة المحيطية نقصاً في عدد الصفيحات وغالباً ما تكون الصفيحات الموجودة كبيرة الحجم.

(٣)- بزل النقي طبيعي أو يبدي زيادة في عدد النواءات.

(٤)- تظهر بعض التحاليل النوعية الحساسة وجود أضداد ضد الغليكوبروتين (IIIa - IIb GP) أو GPIb على سطح الصفيحات أو في المصل عند معظم المرضى.

العلاج: لما كانت هذه الحالات مزمنة فإن هدف العلاج الحفاظ على مستوى يكون فيه عدد الصفيحات أعلى من المستوى الذي يؤدي إلى نزوف وكدمات تلقائية بأقل التداخلات العلاجية الممكنة. وعلى نحو عام فإن تعداد الصفيحات إن كان أكثر من ٥٠ × ١٠^٩/ل لا يحتاج إلى علاج:

(١)- الستيروئيدات القشرية: يستجيب نحو ٧٥-٨٠٪ من المرضى للجرعات العالية من الكورتيزون. والجرعة البدئية عند البالغين ١ملغ/كغ يومياً. وتخفض تدريجياً بعد ٢-٣ أسابيع. أما عند المرضى ذوي الاستجابة الضعيفة فتنقص الجرعة ببطء أكثر، وفي هذه الحالات يمكن أن يفكر باستئصال الطحال أو إعطاء مثبطات المناعة.

(٢)- استئصال الطحال: ينصح باستئصال الطحال حين استمرار نقص الصفيحات بمستوى أقل من ٣٠×١٠^٩/ل مدة تتجاوز ثلاثة أشهر من العلاج بالستيروئيدات، أو في المرضى الذين يحتاجون إلى جرعات عالية جداً من الستيروئيدات للحفاظ على الصفيحات بمستوى أعلى من ٣٠×١٠^٩/ل. ويؤدي استئصال الطحال إلى نتائج جيدة في معظم الحالات.

(٣)- العلاج بالجرعات العالية الوريدية من الغلوبولينات المناعية تؤدي إلى ارتفاع تعداد الصفيحات بسرعة عند معظم المرضى، وينصح بالجرعة ٤٠٠ملغ/كغ يومياً مدة ٥ أيام. ويفيد خاصة المرضى الذين يعانون نزوفاً مهددة للحياة أو المرضى المعندين على الستيروئيدات أو في أثناء الحمل أو قبل الجراحة.

(٤)- الأدوية المثبطة للمناعة: مثل ازاتيوبرين - الفنكريستين vincristine السيكلوفوسفاميد أو السيكلوسبورين وحده أو بالمشاركة ولاسيما في المرضى الذين لم يستجيبوا للستيروئيدات واستئصال الطحال.

(٥)- بعض الأدوية الأخرى التي قد تؤدي إلى هجوع الآفة مثل الدانازول danazol (مركب إندروجيني) أو مضادات الـ ant:D.

(٦)- نقل الصفيحات: يفيد نقل الصفيحات في حالات النزوف المهددة للحياة وتستمر هذه الفائدة عدة ساعات فقط.

ب- قلة الصفيحات المناعية الحادة acute ITP:

قلة الصفيحات الحادة أكثر شيوعاً عند الأطفال. وتتلو في نحو ٧٥٪ من الحالات التلقيح أو الخمج مثل الحماق وداء وحيدات النوى. وتعزى معظم الحالات إلى وجود معقد مناعي غير نوعي. من الشائع حدوث هجوع عفوي بيد أن الآفة تتحول في ١٠-١٥٪ من الحالات من الشكل الحاد إلى الشكل المزمن (الاستمرار أكثر من ٦ أشهر).

يعتمد التشخيص على استبعاد الحالات الأخرى.

العلاج: إذا كانت الصفيحات أكثر من ٣٠×١٠^٩/ل لا حاجة إلى العلاج ما لم يكن هناك نزوف شديدة. أما إذا كانت الصفيحات أقل من ٢٠×١٠^٩/ل فيستطب العلاج بالستيروئيدات وحدها مع البروتينات المناعية الوريدية ولا سيما إذا كان هناك نزوف مهمة.

قلة الصفيحات المرافقة للأخماج: تترافق قلة الصفيحات وعدداً من الأخماج الفيروسية وداء وحيدات النوى، وآلية قلة الصفيحات هنا مناعية.

قلة الصفيحات التالية لنقل الدم post- transfusion: تحدث بعد نحو ١٠ أيام من نقل الدم، وتعزى إلى تشكل أضداد عند الآخذ ضد المستضد الإنساني للصفيحات المنقولة (HPA-Ia) (وهي عادة غائبة على سطح صفيحات الآخذ) ما يؤدي إلى تخريب الصفيحات المنقولة، أما آلية تخرب صفيحات الآخذ فغير معروفة.

العلاج بإعطاء الغلوبولنيات المناعية الوريدية أو فصل

البلازما أو الستيروئيدات.

٢- قلة الصفيحات المناعية المحرضة بالأدوية:

تبين أن آلية قلة الصفيحات المحرضة بالأدوية هي آلية مناعية.

ومن الأدوية الشائعة التي تسبب ذلك: الكينين والكينيدين والهيبارين.

مخبرياً: تكون الصفيحات أقل من ١٠×١٠^٩/ل، أما بزل نقي العظام فيكون ضمن الحدود الطبيعية أو يبدي زيادة في عدد النواءات. وقد تكتشف الأضداد في مصل المريض في بعض الحالات.

العلاج الفوري هو إيقاف كل الأدوية المشتبهة، ويجب نقل الصفيحات إلى المرضى المصابين بنزوف خطيرة.

٣- الفرفرية الخثارية بقلة الصفيحات thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)، والمتلازمة الانحلالية اليوريميائية:

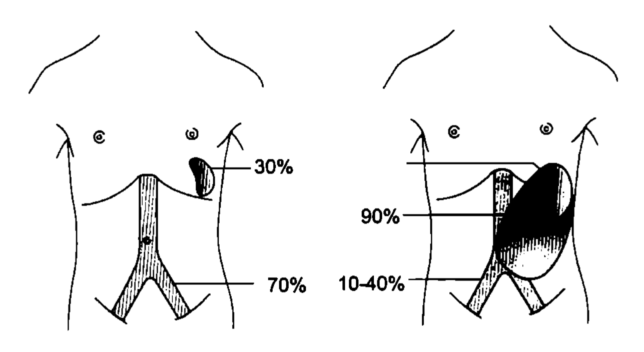
للفرفرية الخثارية بقلة الصفيحات شكل عائلي وشكل مكتسب. يوجد فيه نقص في إنزيم (caspase) metalloprotease الذي يحطم القسم العالي الوزن الجزيئي من عامل فون ويلبراند المتكوثر.

يكون في الأشكال العائلية منها خلل جيني، أما في الأشكال المكتسبة فتنشأ الإصابة من تشكل أضداد مثبطة ناجمة عن الأخماج. يؤدي عامل فون ويلبراند المتكوثر العالي الوزن الجزيئي في البلازما إلى تجمع aggregation الصفيحات في الأوعية الدقيقة. أما في المتلازمة الانحلالية اليوريميائية والتي تشبه الفرفرية الخثارية بقلة الصفيحات فإن مستوى الـ caspase يكون طبيعياً.

يتميز الـ TTP بوجود حمى ونقص صفيحات شديد مع أعراض فقر دم انحلالي باعتلال الأوعية الدقيقة. تعتمد المعالجة على فصل البلازما لإزالة عامل فون ويلبراند المتكوثر العالي الوزن الجزئي والأضداد من الدوران الدموي باستخدام بلازما مجمدة طازجة (FFP) أو مستحضرات قريبة. وفي الحالات المعندة تفيد المعالجة بالجرعات العالية من الستيروئيدات القشرية ومثبطات المناعة؛ مثلاً الآزاتيوبرين أو السيكلوفوسفاميد. إن إنذار TTP سيئ وقد تصل الوفيات إلى ٩٠٪ من الحالات إذا لم تعالج، والنكس عادة شائع.

٤- فرط نشاط الطحال وزيادة الطور الطحالي:

السبب الرئيسي المسؤول عن قلة الصفيحات في حالات الضخامات الطحالية هو زيادة حجم الدم المحتجز في



الشكل (١) في الأيمن توزع الصفيحات عند مرضى ضخامات الطحال، في اليسار توزع الصفيحات في الدوران والطحال عند الأشخاص الطبيعيين.

الطحال؛ إذ قد يحتجز في الطحال ٩٠٪ من الصفيحات في حين لا تتجاوز نسبة الصفيحات في الطحال في الحالات الطبيعية الثلث (الشكل ١). إن فترة حياة الصفيحات عادة طبيعية، وإن النزوف نادرة في حالات قلة الصفيحات المرافقة للضخامات الطحالية.

متلازمة نقل الدم الكتلي: يهبط تعداد الصفيحات سريعاً في الدم المخزن أكثر من ٢٤ ساعة. يحدث لدى المرضى الذين نقل لهم دم محفوظ كتلي (أكثر من ١٠ وحدات في الـ ٢٤ ساعة) اضطراب في التخثر وقلة الصفيحات. ويجب أن يصحح هذا بنقل الصفيحات والبلازما الطازجة المجمدة FFP.

٥- التخثر المنتثر داخل الأوعية:

هو مضاعفة أو طور متوسط لعديد من الأمراض وقد يكون مرضاً مستقلاً. من الأمثلة على الأمراض التي تسبب هذه الحالة الرضوض، وانفكاك المشيمة الباكر والأورام الخبيثة المتقدمة، والابيضاضات ومتلازمة انحباس الجنين؛ إذ يقوم الترمبوبلاستين في هذه الحالات السريرية بتفعيل جملة التخثر. يمكن للأخماج ولاسيما بالجراثيم السلبية الغرام أن تؤدي إلى DIC بإنتاجها ذيفانات داخلية. أما عضة الأفعى فتؤدي إلى دخول مواد تطلق التخثر بتفعيل مباشر للفبرينوجين وتحويله إلى فيبرين.

ثانياً- اعتلال الصفيحات:

يشك باعتلال وظيفة الصفيحات عند المرضى المصابين بنزوف في الجلد والمخاطيات ولديهم تطاول في زمن النزف مع تعداد صفيحات طبيعي. وهذه الاعتلالات قد تكون وراثية أو مكتسبة.

١- الاضطرابات الوراثية:

قد تؤدي بعض الاضطرابات الوراثية إلى خلل في أي مرحلة من أطوار تفاعل الصفيحات المؤدية إلى تشكيل خثرة الصفيحات الإرقائية:

أ- وهن الصفيحات أو داء غلانزمان thrombasthenia: Glanzmann's disease هو مرض ينتقل بالوراثة الجسمية المقهورة ويؤدي إلى خلل في تجمع الصفيحات الأولي بسبب نقص الغليكوبروتين IIb، aIII على سطح الصفيحات.

يتظاهر في الوليد والرضيع. وتبدي الصفيحات فشلاً في تجمعها في الزجاج in vitro.

ب- متلازمة برناردسوليه: تكون الصفيحات في هذا المرض كبيرة الحجم ويكون هناك عوز في الغليكوبروتين GPTb، وخلل في الارتباط بعامل فون ويلبراند وخلل في الالتصاق بالنسيج تحت البطاني للأوعية. ولا تتجمع الصفيحات بوجود الريستوسيتين ristocetin وترافقها عادة درجات متفاوتة من نقص الصفيحات.

ج- داء الصفيحات الرمادية: تكون الصفيحات أكبر من الحجم الطبيعي؛ مع عوز مرئي في الحبيبات ونقص في بروتيناتها.

٢- الاضطرابات المكتسبة:

أ- الأدوية المضادة للصفيحات:

(١)- **الأسبرين** هو أكثر شيوعاً ويسبب خللاً في وظيفة الصفيحات إذ يؤدي إلى تطاول زمن النزف، ومع أن الإصابة لا تكون واضحة فإن الخلل قد يسهم في إحداث نزوف هضمية. يؤدي الأسبرين إلى تثبط إنزيم cyclooxygenase مع تأذ في تصنيع الترومبوكسان thromboxane A2) A2). إن إعطاء جرعة وحيدة من الأسبرين يؤدي إلى خلل في وظيفة الصفيحات يستمر ٧-١٠ أيام.

(٢)- **الـ dipyridamole** يثبط تجمع الصفيحات بإحداث حصار على التقاط الادينوزين وهو يستعمل عادة مع مضادات التخثر الفموية.

(٣)- **clopidogrel** يثبط ارتباط الـ ADP بمستقبلاته على الصفيحات الخثرية ويستعمل للوقاية من الحوادث الخثرية. **مثال:** بعد الجراحة على الأوعية الإكليلية أو بعد تركيب الشبكات الإكليلية، وعند المرضى الذين لديهم تصلب وعائي.

(٤)- **الـ eptifibatide والـ abciximab والـ tirofiban** مثبطات لمستقبلات الغليكوبروتين IIb، aIII، وقد تستخدم في المرضى الذين خضعوا لمداخلات إكليلية عبر الجلد أو الذين يعانون خناق صدر غير مستقر.

ب- فرط البروتينات: يترافق فرط البروتينات والورم النقوي العديد أو داء والدنسزوم وقد يؤدي إلى اضطراب في التصاق الصفيحات وتجمعها وتفاعل الإطلاق.

ج- متلازمة فرط تكاثر النقي وخلل تنسج النقي: تعاني الصفيحات في فرط الصفيحات الأساسي وبعض أدواء تكاثر النقي myeloproliferative disease وخلل تنسج النقي myelodysplasia والبيلة الاشتدادية الليلية؛ من شذوذات داخلية في الوظيفة.

د- اليوريمية: يترافق ارتفاع اليوريا الدموية وعدداً من اضطرابات وظيفة الصفيحات، وكذلك قد تسبب بعض المستحضرات مثل الهيبارين والدكستران والكحول والـ radiographin خللاً في وظيفة الصفيحات.

تشخيص اضطرابات الصفيحات:

في حالات الشك بوجود اضطراب صفيحات يجب أن يجرى تعداد الصفيحات وفحص لطاخة دم محيطي إجراءاً أولياً.

واجراء بزل النقي ضروري حين وجود نقص الصفيحات لمعرفة وجود نقص في إنتاج النواءات أو وجود آفات أخرى (**جدول رقم ١**).

حين نقص الصفيحات - وغياب قصة تناول أدوية مع عدد نواءات طبيعي في النقي وعدم وجود شذوذات أخرى في النقي وبغياب ضخامة الطحال - فالتشخيص المعتاد هو ITP. ويجرى اختبار أضداد الصفيحات لتأكيد التشخيص، ولكن مثل هذه الاختبارات لا تتوافر إلا في مراكز محدودة ذات اختصاص عالٍ.

واجراء مسح لاختبارات الـ DIC قد يكون مفيداً لأنها أيضاً اختبارات لأمراض خفية مثل الذئبة الحمامية الجهازية systemic lupus erythematosus والخمج بالـ HIV.

إذا كان تعدادا الصفيحات واللطاخة طبيعيين فإن تطاول زمن النزف يشير إلى خلل في وظيفة الصفيحات.

نقل الصفيحات:

يستطب نقل ركازة الصفيحات في الحالات التالية:

١- **نقص الصفيحات أو اعتلال وظيفة الصفيحات** حين وجود نزوف أو قبل الإجراءات الجراحية حين لا تتوافر بدائل علاجية مثل الستيروئيدات القشرية أو الجرعات العالية من البروتينات المناعية الوريدية. يجب أن يكون عدد الصفيحات **أكثر** من ٥٠×١٠^٩/ل قبل أي إجراء مثل الخزعة الكبدية أو بزل القطن.

٢- **نقل الصفيحات الوقائي** حين تكون الصفيحات أقل من ٥× ١٠^٩/ل وذلك عند وجود خمج أو ميل إلى النزف أو اعتلال تخثر حيث يجب أن يحافظ على الصفيحات بحد أعلى من ٢٠× ١٠^٩/ل.

الانحلال باعتلال الأوعية الدقيقة

أحمد علي باشا

يتميز الانحلال باعتلال الأوعية الدقيقة microangiopathy بانحلال دم ونقص عدد الصفيحات وقصور كلوي من دون وجود مرض مستبطن. وقد يحدث هذا المركب في ظروف متعددة مثل آفات النسج الضامة المناعية الذاتية والأخماج والخباثات المنتقلة وزرع نقي العظم، وحين التعرض لطيف واسع من الأدوية.

ينجم نقص الصفيحات هنا عن ارتفاع نسبة استهلاكها، في حين ينجم التشظي الذي يحدث في كريات الدم الحمر وانحلالها عن أذية آلية (ميكانيكية) بالتراكب مع الخثار الوعائي الدقيق.

تعد فرفرية قلة الصفيحات الخثارية والمتلازمة الانحلالية اليوريميائية المرتبطة بذيفان الشيغا (بعد الإسهال) المرضين الأكثر شهرة في هذه الفئة ويليهما الخثار داخل الأوعية المنتثر.

أولاً- فرفرية قلة الصفيحات الخثارية thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP):

اتضح في السنوات الأخيرة أن للتنظيم المعيب لفعالية عامل فون ويلبراند von Willebrand factor (vWF) شأناً في العديد من المصابين بفرفرية نقص الصفيحات الخثارية التقليديين، في حين وجد التنظيم المعيب لتفعيل المتممة في أغلب المصابين بالمتلازمة الانحلالية اليوريميائية غير التقليدية، وقد أدت هذه التطورات العلمية إلى إعادة تصنيف اعتلالات الصفيحات الدقيقة معتمدة على العيوب الجزيئية المستبطنة وعلى مرافقتها للحالات المرضية المختلفة.

أمكن تمييز نوعين من فرفرية قلة الصفيحات الخثارية: الفرفرية الوراثية والفرفرية المكتسبة. ويرى النوع المكتسب في ٩٩٪ من الحالات عند اليافعين والبالغين.

التشريح المرضي:

أهم التغيرات التشريحية المرضية المصادفة هي:

الخثار الهياليني واسع الانتشار في الشرينات النهائية والشعريات يرافقه طيف واسع من الارتشاح بالأرومات الليفية والبطانيات، وقد يظهر توسع وعائي قبيل انسدادي. توجد الخثرات على نحو واسع في القلب والمعثكلة والطحال والكلية والكظر والدماغ (ولا سيما القشر الدماغي) وتتألف على نحو أساسي من الصفيحات وعامل فون ويلبراند، وتكون الخثرات الدقيقة الكبيبية بقعية. ومن غير الشائع حدوث تنخر قشري في الكلية في سياق فرفرية نقص الصفيحات الخثارية.

الفيزيولوجيا المرضية:

من المعروف أن عامل فون ويلبراند - وهو غليكوبروتين glycoprotein يفرز من خلايا البطانة الوعائية بأشكال مكثورية (بلمرية) polymeric - يعزز التصاق الصفيحات ويكدسها في مواقع الأذيات الوعائية.

وقد أظهرت الدراسات وجود عوز في العامل ADAMTS13 عند المصابين بفرفرية قلة الصفيحات الخثارية؛ وعزي هذا النقص إلى طفرة في الجين المسؤول عن هذا العامل والموجود على الصبغي ٩.

يجب تجنب معاملة الحالات التي لا يوجد فيها عوز في ADAMTS13 كفرفرية قلة الصفيحات الخثارية؛ لأنها قد تنجم عن آليات إمراضية تحتاج إلى مقاربات علاجية مختلفة.

الوقوع:

قُدِّر حدوث فرفرية قلة الصفيحات الخثارية بـ ٢-٧ حالات لكل مليون شخص في السنة الواحدة، وتختلف نسبة الوقوع بحسب العرق والجنس ووجود فيروس نقص المناعة المكتسب (الإيدز) وعوامل أخرى غير معروفة حتى الوقت الحالي، وتقع ذروة حدوث المرض بين سن الثلاثين إلى الخمسين سنة. وتقدر نسبة إصابة النساء إلى الرجال من مثلين إلى ثلاثة أمثال.

الأعراض والعلامات:

تظهر فرفرية قلة الصفيحات الخثارية في أشخاص صحيحين سابقاً مع ظهور أعراض مبهمة ولا نوعية تشمل التعب والدوار والصداع؛ قبل التحول الى أعراض وتظاهرات عصبية أكثر وضوحاً مثل الرنح والأعراض البصرية والغشي والتخليط الذهني والخزل paresis والمذل paresthesia والرتة والحبسة ونوب الاختلاج والذهول والغيبوبة.

تحدث الحمى في خمسين بالمئة من الحالات وتكون الفرفريات موجودة لكن النزف الداخلي أو الخارجي نادر الحدوث. قد تتظاهر فرفرية قلة الصفيحات الخثارية بألم بطني أو أعراض معدية معوية غالباً بسبب نقص التروية الحشوية أو التهاب المعثكلة.

قد يتظاهر مرض فرفرية قلة الصفيحات الخثارية بألم صدري أو اضطراب نظم، وقد يظهر خلل وظيفي رئوي قلبي

سريرياً ولكن هذا غير شائع أبداً إلا في المراحل قرب النهائية. ونادراً ما يحدث الموت المفاجئ نتيجة النخر القلبي الواسع، وحين وجود فرط حمل السوائل وارتفاع الضغط الشرياني والقصور الكلوي المتقدم يميل التشخيص إلى وجود المتلازمة الانحلالية اليوريميائية.

السير السريري:

تؤدي فرفرية قلة الصفيحات الخثارية الحادة غير المعالجة إلى الوفاة في جميع الحالات تقريباً بمدة عشرة أيام إلى أربعة عشر يوماً، يحدث النكس في ثلاثين الى ستين بالمئة من الحالات بعد علاج المرحلة الحادة الأولى مع نسب وفيات أكثر ارتفاعاً. يتظاهر النكس بأعراض بؤرية عصبية مثل الدوار والشلل النصفي واللوثة الكلامية والحبسة ويترافق ذلك وهبوط مقدار الصفيحات من دون انحلال واضح في الدم، وربما زادت هذه المشاكل العصبية في صعوبة وضع التشخيص حينما لا يرافقها نقص الصفيحات أو انحلال الدم باعتلال الأوعية الدقيقة. يختلف سير الأعراض على نحو واسع من السير السريع خلال أيام إلى الامتداد على أسابيع وربما أشهر.

الموجودات المخبرية:

ينخفض عدد الصفيحات وقد يصل إلى أقل من عشرين ألفاً في المكرو ليتر في معظم المرضى في الظهور الأول، ويكون تعداد الشبكيات مرتفعاً وقد تزيد الكريات البيض المعتدلة زيادة خفيفة مع قليل من الأشكال الفتية. وترى كريات حمر منواة وأخرى مجزأة وتنقط الكريات البيض الأسسة. ولا تحدث تبدلات مهمة في نقي العظم.

تكون نتائج اختبارات التخثر طبيعية ويرتفع مستوى كل من نازعة هدروجين اللاكتات LDH والبيلروبين غير المقترن، وتنخفض مستويات الهابتوغلوبين وتظهر بيلة الخضاب والبلروبين والبروتين.

تبقى البولة الدموية والكرياتينين في معظم الحالات طبيعيتين أو مرتفعتين ارتفاعاً معتدلاً، ووظائف الكبد طبيعية ونادراً ما يتأثر تحليل السائل الدماغي الشوكي.

ولا تظهر شذوذات في الدماغ على التصوير المقطعي المحوسب.

قياس عامل ADAMTS 13:

تكون فعالية ADAMTS 13 (وهو إنزيم بروتياز يقوم بتفكيك ملتيميرات عامل فون ويلبراند) أقل من ١٠٪ حتى ٥٪ من القيمة الطبيعية عند المرضى في الطور الحاد من فرفرية قلة الصفيحات الخثارية، وتظل مستويات ADAMTS 13 منخفضة إلى أقل من ١٠٪ من القيمة الطبيعية في العديد من الحالات الناكسة. وقد يظهر التحليل نتائج ايجابية كاذبة في ٥-١٥٪ من الحالات.

مستويات مستنضد وملتيميرات multimers عامل فون ويلبراند: تستنزف الملتيميرات الكبيرة في معظم مرضى فرفرية قلة الصفيحات الخثارية، وتكشف الملتيميرات العملاقة ultra-large vWF multimers خلال المرحلة الباكرة من التعافي أو في أثناء النكس. ويبقى مستوى فعالية ADAMTS 13 منخفضاً، وكذلك انخفاض عامل فون ويلبراند الرابط للصفيحات.

التشخيص التفريقي:

ثلاثية قلة الصفيحات واعتلال الأوعية الدقيقة والاضطرابات العصبية العابرة إضافة إلى الحمى والشذوذات الكلوية موجودات شائعة ليس فقط في فرفرية قلة الصفيحات الخثارية؛ ولكن في بعض حالات الذئبة الحمامية الجهازية أو بعض الأمراض الأخرى.

ويستبعد تشخيص فرفرية قلة الصفيحات الخثارية إذا حدث لدى المريض قصور كلوي واضح أو إذا وجد لديه اضطراب مستبطن كالخثار داخل الوعائي المنتثر أو أمراض النسيج الضام المناعية الذاتية أو الحمل أو الخباثات أو زرع نقي العظم أو خمج بالمكورات الرئوية أو بغيرها أو استعمال بعض الأدوية أو العناصر الكيميائية كالميتومايسين C والجمستابين ومثبطات الكالسينورين والكينين والكوكايين.

هناك بعض الأشكال من فرفرية قلة الصفيحات الخثارية تحت السريرية أو غير النموذجية؛ لذلك لا يتعارض غياب نقص الصفيحات أو الانحلال مع تشخيص فرفرية قلة الصفيحات الخثارية. والتشخيص الدقيق صعب في الحالات المعقدة وغير النموذجية من دون إجراء تحليل ADAMTS 13 وملتيميرات عامل فون ويلبراند von Willebrand factor multimers.

يُرَجِّح ظهور أعراض معينة مثل الألم البطني والإسهال المدمى تشخيص المتلازمة الانحلالية اليوريميائية المرتبطة بذيفان الشيغا.

قد يكون الانحلال ونقص الصفيحات ناجمين عما قبل الإرجاج الحملي أو عن متلازمة HELLP أو غيرها.

من الشائع ترافق الذئبة أو أحد أمراض المناعة الذاتية الأخرى وفرفرية قلة الصفيحات الخثارية، وقد ينخفض مستوى فعالية ADAMTS 13 انخفاضاً خفيفاً في المصابين بالذئبة الحمامية الجهازية أو الاضطرابات الأخرى المشابهة.

قد يتظاهر المرضى المصابون بداء تنشئي بانحلال الدم ونقص تعداد الصفيحات نتيجة صمات الخلايا الورمية أو بسبب الأدوية الكيميائية أو بآليات أخرى مجهولة. ولا تترافق مثل هذه الحالات وعوز شديد في ADAMTS 13 أو بالتثبيط الإنزيمي.

أما الاضطرابات الأخرى التي يرافقها نقص تعداد الصفيحات وانحلال الدم باعتلال الأوعية الدقيقة فتشمل البيلة الدموية الانتيابية الليلية مع خثرات الأوعية الدقيقة وخاصة في الدوران المساريقي.

العلاج والإنذار:

كان هذا المرض قاتلا في أكثر من تسعين بالمئة من الحالات قبل ظهور فصادة البلازما وتسريبها في سبعينيات القرن الماضي، أما حالياً فينجو نحو ثمانين إلى تسعين بالمئة من المرضى الذين يعالجون معالجة مكثفة بفصادة البلازما التغييرية (تبديل البلازما) في المراحل الأولى من فرفرية قلة الصفيحات الخثارية.

قد تكون نتائج العلاج بتبديل البلازما سريعة عند بعض المرضى وقد يتطلب الأمر لدى غيرهم تبديل البلازما عدة مرات قبل ظهور التحسن السريري.

يجب تفادي نقل الصفيحات لأن المضاعفات النزفية غير شائعة في فرفرية قلة الصفيحات الخثارية، وقد تتدهور الوظيفة العصبية بشدة نتيجة نقل الصفيحات.

ومن الجدير ذكره أن تسريب البلازما أقل فعالية من تبديلها، لكن تسريب البلازما يستعمل بصفة إجراء قصير الأمد ريثما يتم تطبيق فصادة البلازما.

مازال دور العقاقير المضادة للصفيحات والقشرانيات السكرية والريتوكسيماب ومثبطات الكالسينيورين لمنع النكس غير واضح، ويكون الإنذار أسوأ في المرضى الذين لديهم اثنان أو ثلاثة عوامل خطورة (عمر أقل من أربعين سنة، حمى > ٣٨,٥، الخضاب < ٩٠ غ/ليتر).

- **فرفرية قلة الصفيحات الخثارية الوراثية hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura:**

تعرف كذلك بمتلازمة شولمان - أبشاو Schulman- Upshaw syndrome، وهي اضطراب نادر يعتقد بأنه يؤلف أقل من ١٪ من حالات فرفرية قلة الصفيحات الخثارية ولا يشخص إلا متأخراً في الحياة.

الوراثيات: أظهر تحليل متواليات الدنا DNA أن المصابين بفرفرية قلة الصفيحات الخثارية الوراثية لديهم طفرات مثنوية متغايرة الأعراس (وعلى نحو أقل متماثلة الأعراس) لجين ADAMTS 13 على الصبغي 9q34، وكشف أكثر من ٦٥ طفرة من شتى الأنواع عند هؤلاء المرضى.

المظاهر السريرية: يتظاهر المرض عند الوليد في الحالات النموذجية بِعقْيٍ مُصْطبِغٍ بالدم حين الولادة، ويظهر بعد الولادة بساعات: يرقان، ونقص تعداد الصفيحات، وقد يلاحظ انحلال الدم مع التشظي في لطاخة الدم. تتحسن الأعراض بعد نقل الدم الهادف إلى علاج فقر الدم أو فرط بليروبين الدم، ولذلك قد يخرج الولدان من المستشفى من دون تشخيص صحيح لتتظاهر لديهم مضاعفات المرض بعد أسابيع أو سنوات.

تتنوع فرفرية قلة الصفيحات الخثارية الوراثية في شدتها، وقد تتظاهر الحادثة الخثارية بالتهاب معثكلة وبأذيات عصبية بؤرية ونوب الاختلاج والقصور الكلوي الحاد الذي قد يكون شديداً في هذه الحالة ولكنه عكوس إذا تم العلاج بالبلازما على نحو سريع ومناسب.

التشخيص والعلاج: تتشابه الموجودات المخبرية مع الموجودات في فرفرية قلة الصفيحات الخثارية المكتسبة ويكون مستوى فعالية ADAMTS 13 أقل من ١٠٪ من قيمته الطبيعية، ولكنه قد يكون أعلى في الحالات الأكثر اعتدالاً. يكون الوالدان ناقصي فعالية ADAMTS 13 ولكنهما يكونان لاعرضيين عادة.

تكون ملتيميرات فون ويلبراند العملاقة ultra-large vWF multimers مقاسة ضمن الهدأة، في حين يترافق التسارع ونقص تعداد الصفيحات مع نفاد الملتيميرات العملاقة والكبيرة large and ultra-large multimers.

تعالج فرفرية قلة الصفيحات الخثارية الوراثية بإعطاء ١٠-١٥مل من البلازما الطازجة المجمدة لكل كيلو غرام من وزن الجسم كل أسبوعين إلى ثلاثة أسابيع.

ثانياً- المتلازمة الانحلالية اليوريميائية المرتبطة بذيفان الشيغا Shiga toxin-associated hemolytic-uremic syndrome:

الإمراضية:

ثبت سبق التعرض لخمج معوي بالإشريكية القولونية Escherichia coli ذات النمط المصلي النموذجي O157:H7 في ٩٠٪ تقريباً من الأطفال المصابين بالمتلازمة الانحلالية اليوريميائية في شمالي أمريكا وأوربا، ويحدث الخمج غالباً في فصلي الخريف والصيف.

يكون مستودع الإصابة في البقر وتنتقل بالطعام غير المطهو جيداً أو الحليب غير المبستر، أو الطعام والشراب الملوث

ببراز البقر وقد يحدث الانتقال من شخص إلى آخر في أثناء طور الإسهال الحاد.

اتهمت الشيغيلا الزحارية من النمط المصلي الأول والإشريكية القولونية من النمط المختلف عن O157 في التسبب بالتهاب القولون النزفي والمتلازمة الانحلالية اليوريميائية بعد الإسهال.

التشريح المرضي:

يشاهد في المتلازمة الانحلالية اليوريميائية المرتبطة بذيفان الشيغا احتقان الكبيبات الكلوية وتثخن جدران الشعريات وتنخر الخلايا البطانية وغيرها كما ترى الخثرات الهيالينية في العرى الكبيبية، وقد تتأثر بعض الأعضاء الأخرى مثل القلب والمعثكلة والدماغ بالخثرات ولاسيما في الحالات الشديدة.

الفيزيولوجيا المرضية:

يعتقد أن إصابات الكلية والأعضاء الأخرى هي نتيجة مباشرة للخثار الحادث بسبب التعرض لذيفانات الشيغا. يؤدي ارتباط ذيفان الشيغا بمستقبله إلى اختلال عملية تصنيع البروتين وتثبيطها مما يؤثر تأثيرات سامة في الخلايا الهدف.

تترافق المتلازمة الانحلالية اليوريميائية وتفعيل التخثر وحل الفيبرين، ويثبت ذلك ارتفاع واسمات تفعيل الثرومبين وارتفاع مستويات الـ د- دايمر D- dimer.

وهناك سلالات عديدة من الإشريكية القولونية المنتجة لذيفان الشيغا لا تترافق والإسهال النزفي أو المتلازمة الانحلالية اليوريميائية، مما يشير إلى وجود صفات أخرى مهمة في العضويات ترتبط بظهور المتلازمة الانحلالية اليوريميائية. ولوحظ كذلك عند تفشي العدوى أن قسماً قليلاً من الأشخاص يصابون بالمتلازمة الانحلالية اليوريميائية بعد التعرض للسلالة الإشريكية القولونية نفسها مما يدل على وجود عامل في المضيف ضمن آلية الإصابة.

المظاهر السريرية:

تؤدي الإصابة العرضية المعوية بالإشريكية القولونية إلى المتلازمة الانحلالية اليوريميائية في نحو ١٥٪ من الحالات. يحدث الإسهال والأعراض الأخرى المعدية المعوية بعد دخول الإشريكية القولونية المرضة بيومين إلى اثني عشر يوماً، ويظهر الإسهال المدمى بعدها بيوم إلى ثلاثة أيام، أما أعراض المتلازمة الانحلالية اليوريميائية المرتبطة بذيفان الشيغا فتبدأ بالظهور مع تحسن حالة الإسهال.

تحدث معظم حالات المتلازمة الانحلالية اليوريميائية المرتبطة بذيفان الشيغا عند الأطفال.

قد تكون بداية الانحلال الدموي والقصور الكلوي فجائية بألم بطني وشحوب وقياء وظهور بول أحمر غامق أو أسود تقريباً، هذه المظاهر تؤدي بسرعة الى حدوث قلة بول أو انقطاع البول. تحدث إصابات خارج الكلوية في ٥٠٪ من المرضى تقريباً، تبدو بالتهاب المعثكلة والتنخر القولوني والاحتشاء القلبي والانصباب التأموري، وتشمل المشاكل العصبية التهيج والتخليط والشلل العابر ونوب الاختلاج والسبات.

الموجودات المخبرية:

الموجودات الدموية مشابهة لمثيلتها في فرفرية قلة الصفيحات الخثارية، بيد أن شدة نقص الصفيحات متفاوتة في هذه الحالة، أما فقر الدم فيكون شديداً وقد يرافقه ارتفاع معتدل في تعداد الكريات البيض، وقد يلاحظ بيلة خضاب أيضاً.

يرتفع عيار البلروبين كما ترتفع منتجات تدرك الفيبرين والدي - دايمر D- dimers وتكون مستويات الهابتوغلوبين منخفضة أو غائبة، وقد ترتفع مستويات الأميلاز والإنزيمات الكبدية واليوريا والكرياتينين، وغالباً ما يحوي البول الخضاب والهيموسيدرين والألبومين وكلاً من الكريات الحمر والبيض والأسطوانات.

وقد تظهر دراسة الدماغ بالمرنان أو بالتصوير المقطعي المحوسب عند المرضى الذين يعانون مشاكل عصبية شذوذات عديدة؛ ولكنها قد تشفى خلال الفحوص التالية.

مستويات فعالية ADAMTS 13 طبيعية أو منخفضة قليلاً في غالبية المرضى، وقد تنخفض ملتيمرات multimers فون ويلبراند.

التشخيص والعلاج والإنذار:

يمكن كشف الإشريكية القولونية O157:H7 بزرع البراز.

لا يوجد علاج نوعي للمتلازمة اليوريميائية الانحلالية المرافقة لذيفان الشيغا، ولكن التدبير المبكر للقصور الكلوي الحاد وارتفاع الضغط الشرياني والاستعمال الحكيم لنقل الكريات الحمر المحضرة أثبت أنه المقاربة الأكثر فعالية وأماناً عند الأطفال.

يحتاج ٥٠٪ من الأطفال المصابين بالمتلازمة الانحلالية اليوريميائية إلى التحال، وتصل نسبة الوفاة عند الأطفال المصابين بالمتلازمة اليوريميائية الانحلالية الوبائية إلى ١٢٪، وتظهر في ٢٥٪ من المرضى الناجين آثار جانبية كلوية طويلة

الأمد مثل انخفاض التصفية الكبيبية، ووجود بروتين في البول وارتفاع الضغط الشرياني وقد تصل إلى القصور الكلوي.

● **المتلازمة الانحلالية اليوريميائية اللانموذجية atypical hemolytic-uremic syndrome:**

يشير مصطلح المتلازمة الانحلالية اليوريميائية اللانموذجية إلى متلازمة من القصور الكلوي الحاد مع انحلال الدم باعتلال الأوعية الصغيرة من دون ظهور إسهال نزفي أو سبب واضح آخر.

معدل حدوث هذه المتلازمة ثلاث حالات من كل مليون نسمة، يظهر المرض في الطفولة أو في سن البلوغ، ويبدأ على نحو تلقائي أو يحرض بالإجهاد الناجم عن خمج حاد أو الإسهال أو الحمل.

المظاهر المعتادة هي الشحوب وتسرع التنفس والتعب وقد تترافق وارتفاع الضغط الشرياني وفرط حمل السوائل. أوانصباب جنب وتامور وحبن، وقد تحدث نوبات الاختلاج والغيبوبة.

المظاهر الدموية مشابهة للمظاهر في فرفرية قلة الصفيحات الخثارية، والقيم الكيميائية الحيوية معبرة عن حالة انحلال الدم وعسر الوظيفة الكلوية وربما أذية الكبد.

سير المرض والتدبير والإنذار: يختلف سير القصور الكلوي والمتلازمة الانحلالية اليوريميائية بين حالة وأخرى. يتضمن التدبير في المرحلة الحادة علاج كل خمج أو التهاب وتصحيح توازن السوائل والشوارد والسيطرة على ارتفاع الضغط الشرياني ونقل المنتجات الدموية الصحيح لعلاج فقر الدم والتحال الدموي الداعم حين يكون مستطباً. يؤدي العلاج بالبلازما الطازجة إلى التهدئة في بعض المرضى، يستعمل العلاج طويل الأمد بتسريب البلازما للحالات الحرجة لمنع نكس المتلازمة الانحلالية اليوريميائية أو حدوث القصور الكلوي.

ثالثاً- الخثار داخل الأوعية المنتشر disseminated intravascular coagulation:

مصطلح يستعمل لتوصيف متلازمة من تفعيل التخثر إلى درجة شاذة ينجم عنها تولد الثرومبين بكميات كافية لإغراق مثبطات الثرومبين thrombin الفيزيولوجي مشتملة الأنتيثرومبين antithrombin والثرومبومودولين thrombomodulin، يفعّل الثرومبين عوامل التخثر بسرعة كافية لتهبط مستوياتها إلى مستويات لا تسمح أحياناً لإنتاج الاستتباب الدموي الطبيعي. لا يولد تشكل الثرومبين الفيبرين فقط وإنما حل الفيبرين أيضاً مما يؤدي إلى فرط إنتاج نواتج تدرك degeneration الفيبرين، كذلك لا بد من الإشارة إلى أن وجود جدائل الفيبرين قد يؤدي إلى أذية الكريات الدموية الحمر ينجم عنها لطاخة دم شاذة وكريات حمر مجزأة تعد مشخصة لفقر الدم الانحلالي باعتلال الأوعية الدقيقة.

لا يعد الخثار داخل الأوعية المنتشر مرضاً بذاته؛ وإنما هو عرض يحدث في بعض الحالات مثل الخمج (الإندوتوكسينات endotoxins) والرض وتنخر الخلايا والمواد الغريبة (المواد الكيميائية والمحاليل منخفضة التوتر وبعض الأدوية) والأورام الصلبة والابيضاضات والقصور الكبدي الشديد وأمهات الدم الأبهرية والأورام الدموية الكبيرة والتحديات المناعية؛ مثل عدم توافق الـ ABO عند نقل الدم ورفض الاغتراس والإنزيمات الغريبة عن الجسم كسم بعض الأفاعي التي تفعّل نظام التخثر عن طريق الإنتاج المفرط لتوليد الفيبرين fibrin.

يعد النزف العلامة السريرية الأكثر شيوعاً وهو يحدث في أكثر من موقع، أما الحوادث الخثارية فتكون أكثر اعتدالاً؛ ولكنها قد تتظاهر بتغيرات الحالة الذهنية والقصور الكلوي أو الاحتشاءات الموضعية في أعضاء أخرى، وهي الناجمة عن انسداد الأوعية الصغيرة.

لا يوجد اختبار موثوق واحد لتشخيص الخثار داخل الأوعية المنتشر، ولكن وجود منتجات تدرك الفيبرين مثل د-دايمر D- dimer وانخفاض مستوى الفيبرينوجين fibrinogen والصفيحات يساعد على وضع التشخيص، ومن الشائع تطاول زمن الـ PT في هذه المتلازمة، وكذلك تطاول زمن الـ aPTT.

يعد نقص عدد الصفيحات علامة مهمة ولكنه ليس نوعياً للخثار داخل الأوعية المنتشر، ويظهر في ٩٨٪ من الحالات مع رقم أقل من١٠×٥٠(٩) في ٥٠٪ من الحالات.

وقد تكون اختبارات الترسيب بالبروتامين والإيتانول مفيدة لتشخيص هذا المرض.

لتقييم الخطر يجب طرح السؤال التالي أولاً:

هل يعاني المريض داء مستبطناً معروفاً بترافقه والخثار داخل الأوعية المنتشر؟

إذا كانت الإجابة لا، يجب عدم استخدام الخوارزمية التالية.

أما إذا كانت الإجابة نعم فتجرى الاختبارات الواردة في الجدول (١) ويوضع لنتيجة كل منها العلامة الموافقة:

الاختبار	المقادير	العلامة
عدد الصفيحات	> ١٠٠	٠
	< ١٠٠	١
	< ٥٠	٢
ارتفاع مستوى نواتج تدرك الفيبرين	غير مرتفع	٠
	ارتفاع بسيط	١
	ارتفاع متوسط	٢
	ارتفاع شديد	٣
تطاول PT	< من ٣ ثوان	٠
	٣ - ٦ ثوان	١
	> ٣ ثوان	٢
مستوى الفيبرينوجين	> ١ غ/ل	٠
	< ١غ/ل	١
النتيجة		
٥ نقاط أو أكثر	الحالة توافق الخثار داخل الأوعية المنتشر الصريح يعاد الاختبار يومياً	
أقل من ٥ نقاط	الحالة لا توافق الخثار داخل الأوعية المنتشر الصريح يعاد الاختبار بعد يوم أو يومين	
الجدول (١)		

العلاج:

العلاج السريع للاضطرابات المستبطنة قد يحل المشكلة في الكثير من حالات الخثار داخل الأوعية المنتشر: مثل إعطاء الصادات الحيوية ونزح (تصريف) المفرزات حين يكون الخمج الشديد هو سبب الخثار داخل الأوعية المنتشر.

ولا بد من التركيز على العلاج الداعم لتقليل شذوذات التخثر أو تصحيحها، ولا بد من الانتباه أن تسريب الصفيحات والبلازما لا يتم بناء على القيم المخبرية على نحو رئيسي بل يجب الاحتفاظ به لحالات نزف المريض.

يجب مراقبة المرضى المصابين بنزف أو هم في خطر عالٍ لحدوث نزف مثل المرضى الذين سيخضعون لإجراءات غازية أو المرضى بعد الجراحة، ويجب التفكير بنقل الصفيحات للمرضى الذين يقل عدد الصفيحات فيهم عن ٥٠×١٠(٩)/ليتر، ويجب أن يعد الحد المنطقي لتسريب الصفيحات اعتماداً على تعداد الصفيحات وهو ١٠-٢٠×١٠(٩)/ليتر، أما في المرضى الذين لديهم خطر عالٍ لحدوث النزف فيجب تسريب الصفيحات بحد أعلى من المذكور سابقاً مثل ٥٠×١٠(٩)/ليتر، ويجب التفكير بنقل البلازما الطازجة المجمدة حين وجود تطاول زمن البروترومبين وزمن الثرومبوبلاستين الجزئي في المرضى المصابين بالنزف.

أما إذا تعذر نقل البلازما الطازجة المجمدة للمرضى النازفين المصابين بفرط حمل السوائل فيجب استعمال ركائز العوامل مثل ركيزة معقد البروثرومبين الذي يؤثر في شذوذات العلقة clot جزئياً لأنها تحوي عوامل معينة فحسب،

ولكن في الخثار داخل الأوعية المنتشر هناك نقص أكثر من عامل من عوامل التخثر. ويمكن استعمال بعض العلاجات كالركائز القرية مثل الفيبرينوجين المركز أو استعمال مضاد الترومبين إذا كان مستوى الأنتي ترومبين منخفضاً، ونادراً ما يوصف الهيبارين في غياب الخثار إلا إذا فشلت الجهود الرامية إلى استبدال عوامل التخثر.

رابعاً- تضرر الصفيحات الناجم عن السطوح الوعائية الشاذة platelet damage by abnormal vascular surfaces:

تعد الصفيحات الدموية هدفاً للأذيات التي تنتجها السطوح اللافيزيولوجية ضمن الجملة الوعائية. تضم التغيرات المرضية الوعائية التي تحدث مثل هذه الأضرار في الصفيحات الصمامات القلبية الخشنة والعصيدة والتصلب الشرياني والانتقالات السرطانية والأمراض الكلوية المترافقة وتغيرات وعائية شديدة في أوعية الكلية. كما تضم الصمامات الصنعية القلبية والطعوم الوعائية والقثاطر الوعائية والمضخات داخل الأبهرية ذات البالون والوسائل الداعمة خارج الجسم والقلب الاصطناعي. وقد بذلت جهود ضخمة لتصنيع مواد غير مؤدية إلى التخثر واستعمالها، ومع ذلك فإن معظم هذه الأجهزة تسبب تحطم الصفيحات وانحلال الدم بدرجات مختلفة .

يقود تمديد الدم إلى نقص الصفيحات نقصاً سريعاً بنسبة قد تصل إلى ٥٠٪ بعد بدء الجراحة (جراحة المجازات القلبية الرئوية) بزمن قصير. ويصل خلل زمن النزف إلى حده الأعظم في أثناء إجراء المداخلة ويتراجع خلال ٢٤ ساعة من الجراحة. بذلت جهود كثيرة لتقليل شذوذات الصفيحات والتخثر المرافقة للجراحة القلبية، ويشمل ذلك جرعات عالية من الهيبارين لتثبيط تطور الترومبين والدارات الصنعية المغلفة بالهيبارين والدارات المغلقة المصممة بحجم أصغر والعمليات المجراة من دون مضخة.

قد يؤدي تجنب بعض الإجراءات في أثناء الجراحة مع إعطاء مثبط الترومبين المباشر- مثل البيفاليرودين bivalirudin كمضاد للتخثر- إلى الحد من تفعيل نظام التخثر. وغالباً ما يتم تقليل النزف بتسريب الصفيحات الطبيعية وب ١- دي أمينو- ٨- د - أرجنين فازوبرسين deamino-8-D-arginine vasopressin-1 أو الأبروتينين aprotinin وحمض الإبسيلون أمينو كابروئيك epsilon aminocaproic acid. وقد يخفض أوكسيد النتريك مع الإيلوبروست الآثار السيئة المؤذية في الصفيحات في المجازات القلبية الرئوية حتى إنقاص النزف بعد العمليات.

خامساً- الأشكال المختلفة لتحطم الصفيحات اللامناعي miscellaneous forms of nonimmunologic platelet destruction:

تترافق الحروق الواسعة ونقص صفيحات خفيف إلى متوسط الشدة ناجم عن تحطيم الصفيحات اللامناعي، ومازالت آلية حصول ذلك غير واضحة. وقد يصبح نقص الصفيحات شديداً أو يحدث النزف حين وجود خمج مختلط أو خثار منتثر داخل الأوعية، ولحسن الحظ فإن المتلازمة الأخيرة غير شائعة؛ حتى في حالات الحروق الشديدة من دون وجود خمج. وقد وصفت حالات من نقص الصفيحات بعد العلاج الكبدي القري وعلاج السكتة الدماغية بالحرارة المنخفضة، وقد تؤدي بعض الأدوية إلى نقص الصفيحات بآليات لا مناعية.

اضطراب وظيفة الصفيحات الوراثية والمكتسبة

وفاء محمد طير

للصفيحات شأن أساسي في عملية الإرقاء وهي تشكيل علقة الإرقاء الأولية الذي يحدث عقب أذية الأوعية الدموية، يسبقها التقبض الوعائي استجابة مباشرة. تكشف الأذية المنطقة تحت البطانة الوعائية التي تحوي بروتينات التصاق متعددة (الكولاجين والفيبرونكتين وعامل فون ويلبراند) فتأتي الصفيحات التي يوجد على سطحها مستقبلات نوعية تسهل التصاقها بالبطانة ثم تفعيل إفراز محتويات حبيباتها وتجمعها بموضع الأذية (تجمع أولي وثانوي).

تحدث اضطرابات وظيفة الصفيحات من خلل أي طور من أطوار وظيفة الصفيحات: الالتصاق والتجمع والإفراز فيتطاول تشكل العلقة الأولية أو يكون شكلها لا طبيعياً، ويتظاهر ذلك بالكدمات والنزف من الأغشية المخاطية الذي قد يكون شديداً ومهدداً الحياة.

تظهر التحاليل المخبرية تطاول زمن النزف مع بقاء زمن البروترومبين وزمن الترومبوبلاستين الجزئي واختبارات مسح عوامل التخثر والفيبرنيوجين طبيعية.

أما عدد الصفيحات فطبيعي أو ناقص قليلاً.

تصنف اضطرابات وظيفة الصفيحات ضمن مجموعتين:

- اضطرابات وراثية.
- اضطرابات مكتسبة.

أولاً- اضطرابات وظيفة الصفيحات الوراثية hereditary platelet disorders:

تتظاهر خاصة **بنزوف المخاطيات:** الرعاف والنزف الطمثي والهضمي، وبسهولة التكدم.

مخبرياً: بتطاول **زمن النزف**.

١- شذوذات الغليكوبروتين abnormal glycoprotein (GP):

أ- وهن الصفيحات - داء غلانزمان Glanzmann thrombasthenia أو اضطراب الغليكوبروتين IIb/IIIa:

هذا الداء الذي وضعه غلانزمان عام ١٩١٨ نادر جداً، يتميز بانخفاض الصفيحات انخفاضاً شديداً أو بانعدام تجمعها استجابة للعديد من المحرضات الفيزيولوجية.

الآلية والإمراضية: يعمل GPIIb/IIIa بصفة مستقبل للفيبرينوجين وغلوكوبروتينات الالتصاق الأخرى، وهو ضروري لتجمع الصفيحات التي تعمل في الجسم الحي. تكون الوراثة جسدية صاغرة في نحو٤٠٪ من المرضى متخالفي الأعراس gamete.

العلامات السريرية: غزارة الطمث وكدمات ورعاف ونزف لثة لا تتناسب شدتها وشدة الاضطرابات المخبرية، وتختلف من وقت إلى آخر في الشخص نفسه، أما الحملة فهم لاعرضيون، ووظيفة الصفيحات عندهم طبيعية.

العلامات المخبرية:

- الصفيحات طبيعية العدد والشكل.
- تطاول زمن النزف.
- ضعف تشكل الخثرة أو عدم تشكلها.
- اضطراب تجمع الصفيحات استجابة لـ ADP والأيبنفرين والكولاجين.

التشخيص التفريقي: يجب تفريق هذه الحالة عن حالات:

(١)- نقص الصفيحات.

(٢)- داء «فون ويلبراند» وعوز الفيبرينوجين والناعور.

(٣)- الاضطرابات النوعية الأخرى.

العلاج: الوقاية بنظافة الفم والأسنان، والابتعاد عن الأدوية المضادة للصفيحات، ولقاح التهاب الكبد B في الطفولة. العلاج الهرموني لتجنب النزف الطمثي؛ والحديد وحمض الفوليك في حالات النزف المستمر لتفادي فقر الدم.

في حالة النزف: أربطة ضاغطة، وجلفومGelfoam، وتعويضات سنية، قد تفيد الأدوية المضادة لحل الخثرة. ويمكن أن تنقل الصفيحات في النزف الخطير المهدد للحياة لأن نقل الدم المتكرر يؤدي إلى تشكل أضداد للصفيحات، وتنقل الكريات الحمر المركزة في فقر الدم النزفي (باستخدام مرشحة للكريات البيض دائماً).

- أما **زرع النقي** فيتم في بعض حالات النزف الغزير.

الإنذار: البقيا جيدة على الرغم من النزف الشديد والمتكرر.

ب- متلازمة برنار سولييه Bernard - Soulier syndrome متلازمة الصفيحات العملاقة:

اضطراب الغليكوبروتين GPV,Ib: وصفت عام ١٩٤٨: **(نقص صفيحات وصفيحات عرطلة)**.

يحدث هنا اضطراب الالتصاق بالكولاجين بوساطة عامل فون ويلبراند لاضطراب المعقد GPIb/IX المستقبل الصفيحي لعامل فون ويلبراند.

الآلية والإمراضية: نقص في الغليكوبروتين V, IX, GPIb.

الوراثة: جسدية صاغرة، وحددت أشكال جسدية قاهرة مكتسبة.

العلامات السريرية: رعاف وسهولة التكدم وغزارة الطمث ونزف اللثة ونزف هضمي. تتفاوت الشدة من مريض إلى آخر في العائلة نفسها.

العلامات المخبرية:

● نقص الصفيحات التي يراوح عددها من ٢٠ ألفاً حتى العدد الطبيعي عند كل الناس، وتكون الصفيحات كبيرة الحجم قد يصل حجمها إلى حجم الخلية اللمفية ويرى ذلك في أكثر من ثلثي الحالات.

● زمن النزف متطاول دائماً وانكماش العلقة طبيعي.

● لا يتم تكدس الصفيحات استجابة للريستوسيتين ristocetin، وعلى عكس فون ويلبراند لا يصلح هذا الخلل بإضافة بلازما طبيعية.

● الفعالية الخثارية للصفيحات ناقصة، أو سوية، أو زائدة.

التشخيص التفريقي: يجب تفريقها عن متلازمة غلانزمان.

العلاج والإنذار: تطبق معالجة متلازمة غلانزمان نفسها.

ج- اضطراب الغليكوبروتين GPIb فون ويلبراند الكاذب أو النمط الصفيحي:

مجموعة غير متجانسة من المرضى تكون لديهم الأعراض النزفية معتدلة أو متوسطة الشدة، ونقص الصفيحات متفاوت الشدة، والصفيحات ضخمة على نحو متغاير.

الآلية والإمراضية: يعد GPIb/IX مستقبل عامل فون ويلبراند الضروري لالتصاق الصفيحات.

الوراثة: جسدية قاهرة.

السريريات:

● نزوف المخاطيات المعتدلة إلى متوسطة الشدة.

● تطاول زمن النزف.

● نقص الصفيحات في بعض الحالات مع وجود صفيحات عرطلة.

● انخفاض تركيز عامل فون ويلبراند مرتفع الوزن الجزيئي.

● تحرض تكدس الصفيحات استجابةً لتركيز منخفض من الريستوسيتين. ولا يصلح بإضافة البلازما الطبيعية (في حين تتعدل الاستجابة بإضافة البلازما بالنمط II من داء فون ويلبراند).

العلاج: قد يفيد إعطاء عامل فون ويلبراند بجرعات صغيرة، وتنقل الصفيحات في حالات النقص الشديد.

٢- الاضطرابات في تفاعلات الهيكل الخلوي لغشاء الخلية:

متلازمة ويسكوت ألدريتش Wiskott- Aldrich syndrome:

هو نقص الصفيحات مع صفيحات صغيرة وأخماج متكررة وأكزيمة/ قد تظهر مفردة أو مجتمعة. الوراثة: مرتبطة بالصبغي X.

العلامات السريرية: نزف المخاطيات، وأخماج متكررة، وأكزيمة، وازدياد خطورة الخباثات وأمراض المناعة الدموية: (انحلال الدم ونقص الصفيحات).

العلامات المخبرية:

● نقص الصفيحات التي قد تصل حتى ٢٠,٠٠٠ مع صغر حجمها.

● تطاول زمن النزف.

● اضطراب تكدس الصفيحات.

● اضطراب المناعة الخلطية والخلوية.

المعالجة:

● الصادات.

● استئصال الطحال يُحسّن النقص ويزيد حجمها ووظيفتها.

● زرع النقي قد يشفي المرضى حاملي المتلازمة الكاملة.

٣- شذوذات حبيبات الصفيحات:

أ- عوز جميعة الخزن d- storage pool deficiency d:

● اضطراب نزفي خفيف مع اضطراب الموجة الثانية لتكدس الصفيحات وعوز بمحتوى الحبيبات الكثيفة.

● يؤهب العوز للإصابة بخباثات دموية في بعض المرضى.

● يكون الاضطراب أولياً أو يرافق اضطرابات متعددة الأجهزة.

نمط الوراثة بالاضطراب الأولي جسمي قاهر غالباً، أما الأشكال الأخرى فتورث بحسب أمراضها.

السريريات: نزف المخاطيات خفيف إلى متوسط لكنه شديد في المصابين بمتلازمة هيرماتسكي بودلاك،، وتكدم زائد، ورعاف، ونزف زائد بعد الجراحة والرض.

المخبر:

● تطاول زمن النزف.

● شذوذات متغايرة بالموجة الثانية من تكدس الصفيحات مميزة.

المعالجة:

● تجنب مضادات الصفيحات.

● جراحية في حالة النزف الشديد.

● الستيروئيدات، الديسموبرسين أو الرسابة القرية، ونقل الصفيحات.

ب- متلازمة الصفيحات الرمادية = عوز الحبيبات gray platelet syndrome /granule deficiency:

تُشكل أغشية الحبيبات ∝ بنية حويصلية شاذة بدل أن تشكل حبيبات، والصفيحات فقيرة بمحتويات الحبيبات ∝ بما فيها الفيبرينوجين وعامل فون ويلبراند.

المخبر:

● صفيحات شاحبة كالشبح، بيضوية، أكبر من (الطبيعية).

● عوز صفيحات شائع أقل من ٥٠,٠٠٠.

● تكدس الصفيحات طبيعي أو قريب من الطبيعي، وقد يكون شاذاً.

السريريات: مظاهر نزفية خفيفة، وقد سجلت نزوف شديدة في بعض الحالات.

يجب تفريق هذه المتلازمة عن داء غلانزمان.

العلاج:

● التدابير العامة: كما هي في داء غلانزمان.

● الديسموبرسين أو مضادات حل الفيبرين مفيدة أحياناً.

● للنقص العددي: الستيروئيدات.

● للنزف الشديد: نقل الصفيحات.

٤- اضطرابات فعالية الصفيحات الخثارية abnormalities of platelet coagulant activity:

وجد عند قليل من المرضى خلل الفعالية الخثارية للصفيحات مما أدى إلى إبطاء تشكل الخثرة.

السريريات: النزف: غزير أحياناً يحدث بعد الرض أو قلع الضرس أو الولادة أو الجراحة أو الطمث أو الرعاف، والنزف الأساسي ليس من المخاطيات عكس الاضطرابات الأخرى.

المخبر:

● زمن النزف طبيعي.

● تطاول PT.

● انخفاض «platelet factor 3».

التشخيص التفريقي: يتميز من بقية الاضطرابات النزفية بتطاول زمن البروترومبين PT؛ مع بقاء زمن النزف طبيعياً.

العلاج:

● نقل الصفيحات وقاية وعلاجاً.

● قد تفيد ركازة معقدات البروترومبين، لكن قد تحدث خثارات.

ثانياً- اضطرابات وظيفة الصفيحات المكتسبة acquired platelet disorders:

التظاهرات السريرية خفيفة عادة، وتكون شديدة حين وجود اضطرابات إرقاء أخرى أو آفة موضعية مؤهبة للنزف.

- يتطاول زمن النزف أو يضطرب التكدس أو يجتمع العرضان معاً من دون ازدياد خطورة النزف.

١- اضطراب وظيفة الصفيحات في اليوريميا abnormal platelet function in uremia:

وصف سنة ١٩٥٦، يضطرب الالتصاق والتكدس مع الأهبة للتخثر في الوسط اليوريميائي بآليات مجهولة، يسهم فقر الدم باضطراب الالتصاق وتطاول زمن النزف، ويزيد الأسبرين والهيبارين من نقص الصفيحات، لكن النقص دون ١٠٠,٠٠٠ يبحث له عن سبب آخر.

السريريات والمخبر: اضطراب الإرقاء خفيف، النزف شائع من الجلد، والجهاز الهضمي والبولي (هناك مشكلة تشريحية مؤهبة للنزف الهضمي)، زمن النزف متطاول لا يتناسب وخطورة النزف.

العلاج: بالتحال المتكرر، الديسموبرسين (الاسم التجاري DDAVP) ينقص زمن النزف ويعطى عن طريق التسريب الوريدي أو عن طريق الأنف.

● نقل الكريات الحمر المركزة ليصل الهيماتوكريت إلى ٣٢٪ ولاسيما مع DDAVP.

● الإستروجين المرتبط بجرعة ٠,٦ ملغ/كغ وريدي لـ ٥ أيام.

● الرسابة القرية.

● الصفيحات المنقولة تصاب بالاعتلال سريعاً وتعطى في حالات النزوف الشديدة.

٢- أضداد الصفيحات antiplatelet antibodies:

تترافق كل الحالات تقريباً وITP. تؤثر الأضداد في الوظيفة من خلال الارتباط مع المكونات الوظيفية للغشاء، وبعضها يحفز التكدس أو الإفراز.

السريريات: ترى في المصاب بالـ ITP وSLE ولديه نزف مخاطيات مع أن العدد فوق حد النزف.

المخبر: تطاول زمن النزف لا يتناسب ونقص العدد، اضطراب التكدس في معظم المرضى. وأكثرها شيوعاً غياب استجابة الصفيحات لجرعة صغيرة من الكولاجين، وغياب الموجة الثانية من الاستجابة لـ ADP أو الأيبينفرين.

العلاج: معالجة السبب.

٣- المجازة القلبية الرئوية cardiopulmonary bypass:

يحدث النزف في أكثر من نصف الحالات نتيجة اضطراب

الوظيفة وازدياد حل الفيبرين وذلك بعد عمليات المجازات ويكون الخلل غالباً من تفعيلها وتجزئتها، ويتداخل الهيبارين والبروتامين المستخدم أيضاً.

السريريات: اضطراب الوظيفة سبب محتمل للنزف بعد الجراحة.

المخبر: تطاول زمن النزف، واضطراب تكدس الصفيحات لعديد من المحرضات، ونقص عدد الصفيحات إلى النصف خلال العملية وقد يبقى أياماً.

العلاج: يؤخذ بالحسبان الأسباب الجراحية للنزف، وعدم معاكسة الهيبارين تماماً، استمرار نقص الحرارة، يستخدم DDAPV لتطاول زمن النزف وازدياد النزف بعد الجراحة وقد يفيد الأبروتينين aprotinin، ونقل عناصر الدم المناسبة عند الضرورة.

٤- الاضطرابات التكاثرية النقوية المزمنة chronic myeloprolifrative disorders:

حُدّد العديد من اضطرابات وظيفة الصفيحات في هذه الأمراض، وحُدّد تطاول زمن النزف في القليل من المرضى.

سريرياً: خثار أو نزف في ثلث الحالات. يحدث النزف من المخاطيات أو الجلد، وقد يحدث بعد الرض أو الجراحة.

مخبرياً: تطاول زمن النزف في بعض الحالات.

العلاج: يفيد DDAVP في بعض المرضى. يعطى الأسبرين لمرضى الخثار مع تأهب للنزف منه.

٥- الابيضاضات الحادة ومتلازمة خلل تنسج النقي acute leukemia and myelodysplastic syndrome:

قد تضطرب وظيفة الصفيحات في هذه الأمراض، ويستجيب النزف الشديد لنقل الصفيحات مع معالجة السبب.

٦- البارابروتينيميا paraproteinemia:

تتدخل البروتينات الشاذة وحيدة النسيلة بعمل الصفيحات معيقة تجمعها.

العلاج: خفض تركيزها بالعلاج الكيميائي أو بالفصادة.

٧- الأدوية التي تؤثر في عمل الصفيحات:

تؤثر بعض الأدوية في زمن النزف وتسبب تفاقم الاضطراب النزفي، وبعضها يطيل زمن النزف أو يسبب اضطراب اختبارات عمل الصفيحات، لكنها لا تسبب نزفاً سريرياً، **اكثرها شيوعاً:**

أ- الأسبرين aspirin: يثبط الأسبرين إنزيم سيكلوأوكسيجناز cyclooxygenase على نحو غير عكوس فيؤثر في التكدس ويتطاول زمن النزف بقدر ١,٢-٢ ضعف الحد الطبيعي. ويبقى التطاول أربعة أيام بعد إيقاف الدواء، يستمر اضطراب التكدس أسبوعاً. يحدث لدى هؤلاء المرضى أهبة للتكدم والرعاف والنزف الهضمي.

قد يحسن تسريب الـ DDAVP زمن النزف. يوقف الأسبرين خمسة أيام قبل الجراحة الانتقائية، في الجراحة العصبية والعينية الإسعافية، تنقل الصفيحات لتعويض سوء الوظيفة.

ب- مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية الأخرى other NSAIDS:

تثبط السيكلوأوكسجيناز على نحو عكوس، ويستمر ٤ ساعات، ويتطاول زمن النزف تطاولاً عابراً.

جـ- الصادات antibiotics : تسبب معظم البنسلينات تطاول زمن النزف لارتباطها بغشاء الصفيحات وتدخلها بوظيفتها، يحدث اضطراب التكدس وتكون الذروة بعد يوم حتى٣ أيام ولعدة أيام بعد إيقافها، النزف المهم سريرياً نادر.

د- التينوبيريدين thienopyridines: تستخدم بصفة عوامل مضادة للخثار في الأمراض الشريانية، وهي تثبط التكدس وتطيل زمن النزف كالأسبرين، ذروة التأثير خلال ٤-٦ أيام، البدء بعد يوم إلى يومين ويستمر ٤-١٠ أيام بعد إيقافه. منها الـ ticlopidine والـ clopidogrel.

ومن الأدوية المؤثرة أيضاً:

- صادات مستقبلات GP-11B/111A.
- مضادات الخثار، وحالات الفيبرين، ومضادات ضد الفيبرين.
- معيضات الحجم مثل dextran.
- نيتروفورانتوئين - ميكونازول.
- بعض الأدوية القلبية كالنيتروغلسيرين وايزوسوربيد دي نترات وبروبراتولول ونيتروبروسيد.
- نيفيدبين وفيراباميل وديلتيازم وكينيدين.
- بعض الأدوية النفسية كالايميبرامين والكلوربرومازين.
- بعض المخدرات الموضعية والعامة.
- بعض أدوية الأورام كالميترامايسين والدونوروبيسن

٨- الطعام:

الأطعمة الغنية بزيت السمك المحتوية على الحموض الدسمة w-fatty acids تطيل زمن النزف.

٩- الكحول:

استهلاك الكحول طويلاً بكميات كبيرة قد يسبب اضطراب وظيفة الصفيحات عند بعضهم.

فيزيولوجيا الإرقاء الثانوي

موفق نوفل

يقصد بالإرقاء الدموي hemostasis مجموعة من الآليات المتعددة والمعقدة تكفل بقاء الدم بحالة سائلة قادرة على الجريان من جهة، وإمكانية تخثره لتشكيل سدادة تمنع النزف من جهة أخرى، ويوفر جهاز الإرقاء hemostatic system في الإنسان توازناً دقيقاً بين الآليات المحرضة على التخثر والآليات المعاكسة له على نحو يمنع في الحالة الطبيعية من حدوث النزف؛ ويمنع من حدوث التخثر في الوقت نفسه.

يشمل الإرقاء الطبيعي أربع مراحل أساسية، هي: تشكيل

الرقم أو الاسم	الوظيفة
الفيبرينوجين F I	تشكيل الخثرة (الفيبرين)
بروثرومبين F II	يتحول إلى ثرومبين، ويفعِّل العوامل I,V,VII,VIII,XI, XIII وبروتين C والصفيحات الدموية.
العامل النسجي	تميم العامل السابع المفعل VIIa، وأعطي سابقاً الرقم III.
الكلس	تحتاج إليه عوامل التخثر عند الارتباط بالفوسفوليبيد، سمي سابقاً العامل IV.
العامل الخامس FV	تميم العامل العاشر، ويساعده على تحويل البروترومبين إلى ترومبين.
العامل السادس F VI	غير موجود (أطلق الاسم سابقاً على FVa).
العامل السابع F VII	يفعِّل العامل التاسع والعاشر.
العامل الثامن F VIII (العامل A المضاد للناعور)	تميم العامل التاسع لتفعيل العامل العاشر.
العامل التاسع F IX (العامل B المضاد للناعور أو عامل كريسماس)	تفعيل العامل العاشر بمؤازرة العامل الثامن.
العامل العاشر F X (عامل ستيوارت)	يحول البروثرومبين إلى ثرومبين بمساعدة العامل الخامس.
العامل الحادي عشر F XI	يفعِّل العامل التاسع.
العامل الثاني عشر F XII (عامل هاغمان)	تفعيل العامل الحادي عشر والبريكاليكرئين.
العامل الثالث عشر F XIII	يصالب ألياف الفيبرين.
عامل فون فيليبراند vWF	يربط العامل الثامن، ويتواسط التصاق الصفيحات الدموية.
البريكاليكرئين	تفعيل العامل ١٢ وشطر الكينينوجين عالي الوزن الجزيئي.
الكينينوجين عالي الوزن الجزيئي	يدعم تفعيل العامل ١٢ والعامل ١١ والبريكاليكرئين

الجدول (١) يبين عوامل التخثر والمواد ذات الصلة

سدادة الصفيحات الدموية، وتشكيل خثرة الفيبرين، والآليات المعاكسة للتخثر، وأخيراً جهاز حل الخثرة.

تشكل خثرة الفيبرين fibrin clot formation:

تسمى هذه العملية الإرقاء الثانوي، وتعتمد على نحو أساسي على عوامل التخثر، وهي مجموعة من طلائع إنزيمات proenzymes بحالة غير فعالة، ولكنها قادرة على تفعيل بعضها بعضاً على نحو تسلسلي وتفاقمي stepwise response amplification، ومثال ذلك: يؤدي تشكل عدد قليل من جزيئات العامل السابع المفعَّل إلى تفعيل أعداد كبيرة من جزيئات العامل العاشر.

تُصنع كل عوامل التخثر في الكبد عدا عامل فون فليبراند von Willebrand الذي يصنع في النواءات وخلايا بطانة الأوعية. تتعرض العوامل الثاني والسابع والتاسع والعاشر إلى تعديل ما بعد الترجمة post-translational modification بوساطة فيتامين K، إذ تتوضع زمرة كاربوكسيل على تلك العوامل، فتصبح قادرة على ربط شوارد الكلس الضرورية في عملية التخثر: ويؤدي نقص فيتامين K إلى أن تصبح عوامل التخثر المذكورة غير وظيفية، وينجم عن ذلك اضطرابات في الإرقاء الدموي.

تبدلت تسمية عوامل التخثر مرات عديدة في الماضي، فأطلق عليها أحياناً أسماء جهازية، أي بحسب وظيفتها في جهاز التخثر، وأخذ بعضها أسماء أشخاص، مثل عامل Stuart وHageman، وفي عام ١٩٥٥ أجمع خبراء الإرقاء على ترقيمها بالأرقام الرومانية، فرقمت هذه العوامل عام ١٩٦٢ من I إلى XII، وفي عام ١٩٦٣ رقم العامل الثالث عشر XIII ويضاف إلى الأرقام حرف a إذا كان عامل التخثر مفعلاً، مثلاً: العامل العاشر المفعل: Xa.

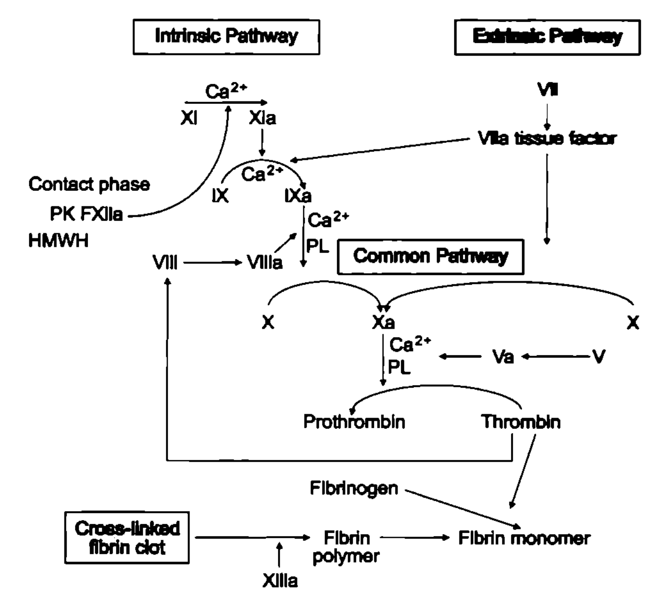
وتوقفت تسمية عوامل التخثر بهذه الطريقة بعد ذلك، فأخذ البريكاليكرئين prekallikrein اسم عامل Fletcher، وأخذ الكينينوجين عالي الوزن الجزيئي high- molecular weight kininogen اسم عامل Fitzgerald.

وتستخدم حالياً الأرقام الرومانية غالباً، ولكن بعض التسميات الأخرى مازالت مستخدمة، فغالباً ما يقال: الفيبرينوجين أو البروثرومبين أو عامل Hageman...إلخ.

يبين الجدول (١)أسماء عوامل التخثر ووظيفة كل منها.

تدور عوامل التخثر في الدم وهي بحالة غير فعالة، كما ذكر آنفاً، وتتفعل عند الضرورة على نحو متتالٍ، إذ يفعل كل منها الآخر، ولذلك تسمى العملية بشلال التخثر.

وصف في الماضي طريقان لتشكل ألياف الفيبرين في



الشكل (١) شلال التخثر، ويشمل السبيل الداخلي والسبيل الخارجي والسبيل المشترك

الزجاج؛ أي مخبرياً: الطريق الخارجي أو طريق العامل النسجي، والطريق الداخلي أو طريق التفعيل بالتماس، كما هو موضح في (الشكل١).

١- السبيل الداخلي intrinsic pathway:

سمي هذا السبيل كذلك؛ لأن جميع العوامل المشاركة فيه موجودة داخل الدوران، ويبدأ بتفعيل العامل XII بوساطة البريكاليكرئين والكينينوجين عالي الوزن الجزيئي وبوجود سطح تماس، يفعل العامل XIIa العامل XI؛ وهذا يفعل العامل I، ثم يقوم العامل IXa بتفعيل العامل العاشر X وذلك بمساعدة شوارد الكلس وعامل الصفيحات الثالث والعامل الثامن المفعل لاحقاً من قبل الثرومبين، ويلتقي - عند تفعيل العامل العاشر- السبيل الداخلي مع السبيل الخارجي؛ ليبدأ بعد ذلك السبيل المشترك.

٢- السبيل الخارجي extrinsic pathway:

سمي كذلك؛ لأنه يبدأ بدخول مادة من خارج الدوران، هي العامل النسجي tissue factor، الذي يفعل العامل السابع، وهذا يفعل العامل العاشر .

٣- السبيل المشترك common pathway:

يحول العامل العاشر المفعل البروثرومبين إلى ثرومبين، وذلك بمؤازرة شوارد الكلس وعامل الصفيحات الثالث والعامل الخامس المفعل لاحقاً من قبل الثرومبين، يتحول الفيبرينوجين بوساطة الثرومبين إلى فيبرين موحود monomer ثم إلى فيبرين مكوثر polymer، ثم يقوم العامل الثالث عشر المفعل من قبل الثرومبين بمصالبة cross-linking

ألياف الفيبرين؛ ليزيد من ثبات العلقة الدموية.

من الشرح السابق لخطوات شلال التخثر، يبدو للوهلة الأولى أن تخثر الدم يمكن أن يتم بتفعيل أحد الطريقين وأن أحدهما يغني عن الآخر، ولكن الواقع ليس كذلك، فنقص العامل السابع - الأساسي في السبيل الخارجي- يؤدي إلى نزف شديد أحياناً مع أن الطريق الداخلي سليم. كما يعاني مرضى الناعور - نقص العامل الثامن - من نزوف خطرة جداً كما هو معروف على الرغم من سلامة الطريق الخارجي. وعلى نقيض ذلك لا يعاني الأشخاص الذين لديهم عوز في العامل XII أيَّ نزف، وهذا ما يفرض فهماً آخر لعملية تشكل علقة الفيبرين.

باختصار، ما ذكر آنفاً عن كيفية حدوث التخثر بطريقين خارجي وداخلي؛ إنما هو وصف لما يحدث في المخبر، ولا يوضح تماماً عملية التخثر على حقيقتها في الجسم.

والآن يفهم التخثر بأنه يبدأ دائماً من الطريق الخارجي؛ وذلك بدخول العامل النسجي إلى الدوران، وتتفاقم عملية التخثر، وتشتد بوساطة عناصر تابعة للطريق الداخلي؛ وليس كل العناصر. عند تأذي جدر الأوعية يدخل العامل النسجي الموجود على سطح الخلايا تحت بطانة الأوعية مثل مولدات الليف وخلايا العضلات الملس إلى الدوران، ويقوم بتفعيل العامل السابع، ومن ثم يتحد معه ليشكل معقداً يفعِّل العامل العاشر مباشرةً أو بعد تفعيل العامل الحادي عشر. يحول العامل العاشر المفعل البروثرومبين إلى ثرومبين وذلك بوجود شوارد الكلس وعامل الصفيحات الثالث والعامل الثامن المفعل لاحقاً من قبل الثرومبين، كما ذكر قبل قليل.

يعد تشكل **الثرومبين** أهم مرحلة في عملية التخثر، والثرومبين هو إنزيم متعدد الوظائف، يقوم بـ:

أ- تحويل الفيبرينوجين المنحل بالبلازما إلى فيبرين غير منحل.

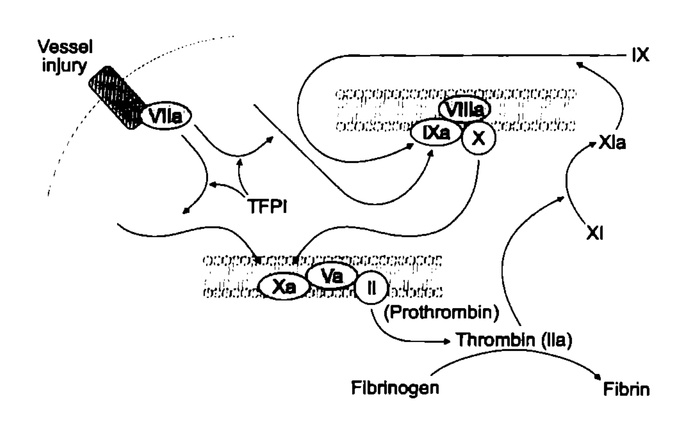
ب- تفعيل العامل الثامن الذي يعمل تميماً cofactor للعامل العاشر.

ج- تفعيل العامل الخامس الذي يعمل تميماً للثرومبين نفسه.

د- يفهم من ذلك أن العامل الخامس والثامن يتفعلان بعد تشكل الثرومبين، ويدخلان عملية التخثر لاحقاً، ويؤدي ذلك إلى اشتدادها وتضخمها.

هـ- تفعيل العامل الثالث عشر الذي يقوم بمصالبة جزيئات الفيبرين بعضها مع بعض وتشكيل علقة ثابتة ومتينة.

حين يتشكل المركَّب TF/FVIIa/FXa- أي بعد انطلاق السبيل الخارجي- يبدأ ما يسمى بمثبط السبيل النسجي tissue factor pathway inhibitor (TFPI) بالعمل، ويوقف عملية التخثر بهذا الطريق، وتصبح عملية التخثر معتمدة بعد ذلك على الدارة المؤلفة على نحو رئيس من الثرومبين والعامل التاسع المفعَّل والعامل الثامن المفعَّل، كما هو موضح في (الشكل ٢).



الشكل (٢) يبدأ التخثر بوساطة العامل النسجي الذي يفعل العامل السابع، ثم يفعلان سوية العامل التاسع والعاشر، وبمساعدة العامل الثامن والخامس اللذين يعملان بصفة عوامل تميمية cofactors يتشكل الثرومبين، ويحول الفيبرينوجين إلى فيبرين. يعود الثرومبين ويفعل العامل XI وVIII وV

يفسر هذا الفهم الجديد لآلية التخثر كيف أن كلاً من السبيل الداخلي والخارجي ضروري لتشكل الفيبرين، ولا يمكن لأحدهما أن يغني عن الآخر، لكن العوامل الأولى في السبيل الداخلي ليست ضرورية لتفعيل هذا السبيل في الجسم، إنما هي ضرورية لتفعيل التخثر في السبيل الداخلي في الزجاج، ويفسر هذا كيف أن نقص العامل الثاني عشر- الذي يتظاهر مخبرياً بتطاول زمن الثرومبوبلاستين الجزئي (PTT) - لا يؤدي إلى أي نزف.

من الجدير بالذكر أن عوامل التخثر تتفعل بوتيرة أكبر إذا تجمعت على سطوح خلوية محتوية على الفوسفوليبيدات الحامضة، وهذه المكونات لا توجد على نحو طبيعي على سطح الخلية وهي بحالة الراحة، أما إذا ما تفعلت الصفيحات الدموية أو الوحيدات أو خلايا بطانة الأوعية، بسبب أذية وعائية أو حالة التهابية؛ فيعاد عندها تموضع جزيئات الفوسفوليبيدات بصورة تبرز معها رؤوسها الفعالة، أو تتحرر هذه الجزيئات لتدعم عملية التخثر، وتحرضها.

الآليات المضادة للتخثر antithrombotic mechanisms:

هناك العديد من الآليات التي تعمل بتناسق تام؛ لتمنع حدوث التخثر في الحالة الطبيعية، فتضمن قابلية الدم للجريان، ولا تسمح بحدوث التخثر إلا حين الحاجة وفي مواقع الأذية الوعائية فقط. وأهم هذه الآليات:

١- الخلايا البطانية:

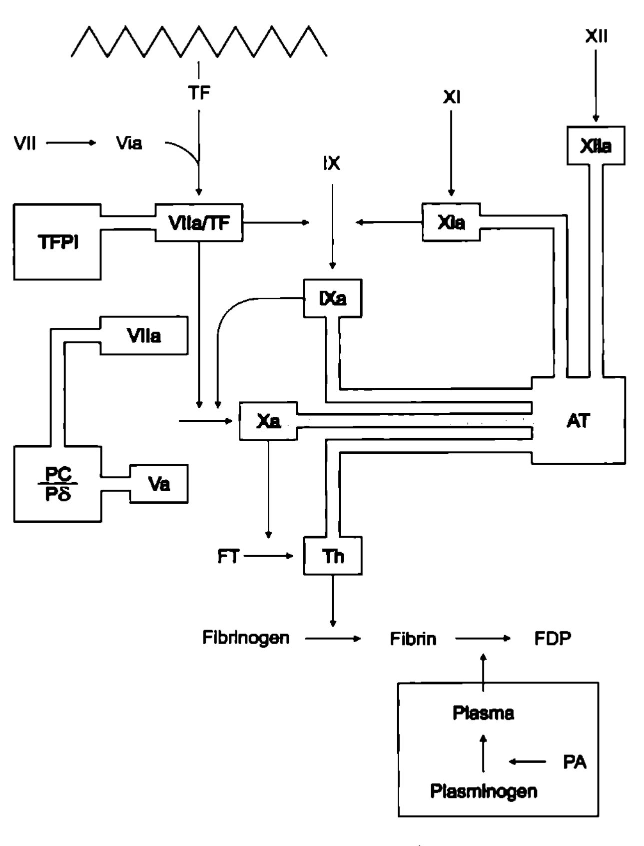
تملك خلايا بطانة الأوعية آليات كثيرة معاكسة للتخثر، منها:

أ- إنتاج مادة البروستاسيكلين prostacyclin وأكسيد الآزوت nitric oxide والـ ectoADPase، وكل هذه المواد تعمل على تثبيط التصاق الصفيحات الدموية وتجمعها.

ب- إنتاج عوامل مضادة للتخثر مثل مادة الهبارين heparin proteoglycan ومضاد الثرومبين antithrombin ومثبط سبيل العامل النسجي tissue factor pathway inhibitor والـ thrombomodulin.

ج- تفعيل آليات حل الخثرة بإنتاج مفعل البلاسمين -١ plasminogen activator 1 والـ urokinase.

و(الشكل٣) يوضح أهم مواقع تأثير العوامل الفيزيولوجية المضادة للتخثر.



الشكل (٣) الآليات الأربع الفيزيولوجية الرئيسة المضادة للتخثر ١- مضاد الثرومبين AT III ، ٢- بروتين C و S، ٣- مثبط سبيل العامل النسجي TFPI، ٤- الجهاز الحال للخثرة.

٢- مضاد الثرومبين ٣ antithrombin III:

يعدّ مضاد الثرومبين ٣ البروتياز الأساسية الموجودة في البلازما والتي تقوم بتثبيط الثرومبين وعوامل التخثر الفعالة الأخرى مثل العامل العاشر FXa، وذلك بارتباط المركز الفعال من مضاد الثرومبين مع الموقع الفعال من الثرومبين وبالتالي تعديله. ويزداد هذا التأثير المثبط من ألف مرّة إلى أربعة آلاف مرّة بوجود الهبارين.

يتم تثبيط الثرومبين بوساطة الـ AT III على سطح بطانة الأوعية حيث توجد جزيئات الغلوكوزأمينوغليكان مثل الهبارين heparin التي تزيد من القدرة المثبطة المذكورة. ولذلك فإن النقص الكمي أو الكيفي في مضاد الثرومبين سواء كان موروثاً أم مكتسباً يؤدي إلى تأهب للخثار الوريدي بأماكن عديدة في الجسم.

٣- البروتين C protein C:

هو غليكوبروتين يصنع في الكبد بشكل طليعة عامل profactor، ويحتاج إلى فيتامين K؛ ليتم تعديله، ويصبح وظيفياً، تماماً مثل عوامل التخثر X، IX، VII، II التي تصنع في الكبد، وتكسب شكلها الوظيفي بوساطة فيتامين K. يعدّ بروتين C من مضادات التخثر المهمة، يتفعل بوساطة الثرومبين الموجود على جزيء الـ thrombomodulin، وهذا الأخير هو الموقع الرابط للثرومبين على سطح الخلايا البطانية.

يرتبط البروتين C قبل تفعيله بمستقبلات خاصة على سطح الخلايا البطانية بالقرب من المركّب thrombin-thrombomodulin؛ مما يسهل من تفعيله. يقوم بروتين C المفعل بشطر عاملي التخثر V وVIII المفعلين أصلاً من قبل الثرومبين وتثبيطهما.

ويحتاج بروتين C في عمله إلى عامل تميم cofactor هو بروتين S، الذي يشابه بروتين C بأنه يصنع في الكبد، ويعتمد على فيتامين K؛ ليأخذ شكله الوظيفي.

يؤدي نقص بروتين C أو S إلى حالة فرط خثار hypercoagulable state، ويعود ذلك إلى نقص تثبيط العاملين V وVIII أو انعدامه. ومن أسباب فرط الخثار المعروفة مقاومة العامل الخامس لعمل بروتين C المفعل وذلك بسبب طفرة في موقع شطره من قبل بروتين C. ويطلق على هذا العامل الخامس الطافر اسم العامل الخامس لايدن (factor V Leiden).

٤- مثبط سبيل العامل النسجي (TFPI):

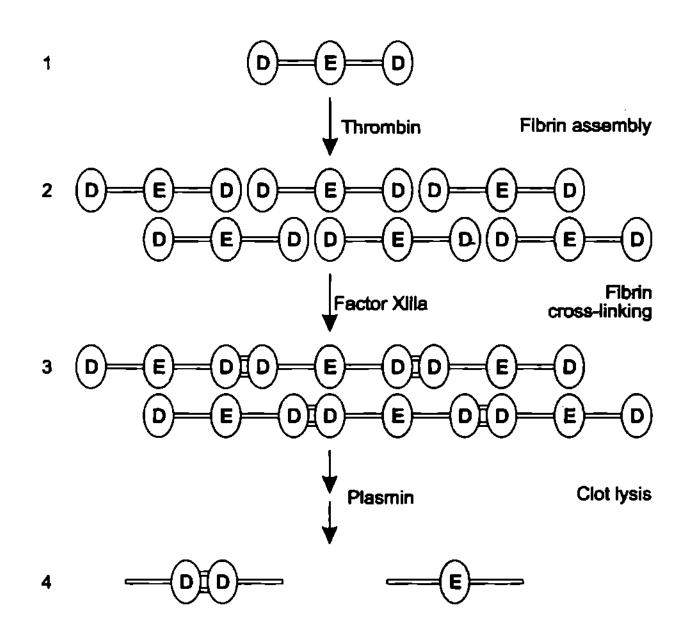
هو بروتياز بلازمية تثبط المركّب TF/FVIIa/FXa، وتوقف

على نحو أساسي السبيل الخارجي للتخثر بعد إطلاق الشرارة الأولى من قبل العامل النسجي، وتصبح عملية التخثر بعد ذلك معتمدة على الـ«amplification loop»؛ أي تفعيل العامل التاسع والثامن بوساطة الثرومبين. كما هو موضح في (الشكل٢).

يستطيع الهبارين إطلاق الـ TFPI من الخلايا البطانية ومن الصفيحات، ويمكن أن يضاف ذلك إلى تأثيرات الهبارين الأخرى المضادة للتخثر.

٥- الجهاز الحال للفيبرين fibrinolytic system:

بعد تشكل العلقة الدموية من الصفيحات الدموية وألياف الفيبرين، وتوقف النزف؛ يأتي عمل الآليات التي تعمل لمنع امتداد العلقة الدموية أكثر من اللازم ليبقى الوعاء الدموي مفتوحاً؛ وجريان الدم سالماً. من أجل ذلك يتفعل الجهاز الداخلي الحال للفيبرين الذي يؤدي إلى تكون البلاسمين، وهو الإنزيم الأساسي الحال للبروتينات في هذا الجهاز، والذي يعمل على هضم ألياف الفيبرين وتقطيعها وتحويلها



الشكل (٤) تشكل الفيبرين وانحلاله
١- يحتوي هيكل الفيبرينوجين على ثلاث عقد، اثنتان D وواحدة E.
٢- ينجم عن عمل الثرومبين تجمع ألياف الفيبرين بعضها إلى جانب بعض.
٣- يصالب العامل XIII النهايات D في جزيئات الفيبرين المتجاورة.
٤- يقوم البلاسمين بحل الفيبرين وتنشأ الجزيئات الثنائية D-dimers من انحلال الفيبرين الكامل.

إلى نواتج تدرك fibrin degradation products. والشكل (٤) يوضح أهم مكونات الجهاز الحال للخثرة.

يتحول البلاسمينوجين إلى بلاسمين بوساطة مفعل البلاسمينوجين النسجي tissue type plasminogen activator (tPA) أو بوساطة اليوروكيناز urokinase type plasminogen activator (uPA)؛ فينشطر البلاسمينوجين عند الرابطة Arg560-Val561bond.

يرتبط البلاسمين أو البلاسمينوجين بالفيبرين على نحو نوعي، وبالتحديد بوساطة الموقع الخاص الرابط لليزين lysine-binding sites، كما أن للـ tPA ولعاً نوعياً specific affinity للارتباط بالفيبرين؛ أي بالخثرة، وبذلك يكون انحلال الفيبرين بالحالة الفيزيولوجية عملية نوعية محصورة بألياف الفيبرين المكونة للخثرة فقط.

يحرض المعقد الثلاثي المكون من البلاسمينوجين والـ tPA والفيبرين على تحويل البلاسمينوجين إلى بلاسمين الذي يبدأ بتقطيع ألياف الفيبرين وتحطيمها، ويؤدي هذا إلى كشف مواقع أخرى في الفيبرين محتوية على الليزين lysine residues، وينجم عن ذلك ارتباط جديد للبلاسمينوجين والـ tPA، وبالتالي تتوالى عملية حل الفيبرين.

عند تقطيع البلاسمين لألياف الفيبرين المتصالبة بعضها ببعض على نحو تكافؤي covalently cross-linked fibrin تتحرر الجزيئات الثنائية D، D-dimers، وهي أحد نواتج تحطم الفيبرين المهمة التي يمكن معايرتها في الدم، وتدل على أن خثرة ما قد تشكلت وأن عملية حلها جارية، لذلك تفيد معايرة نواتج تحطم الفيبرين ولاسيما الـD-dimers في تشخيص خثرة الوريد العميق DVT والصمة الرئوية والتخثر داخل الأوعية المنتشر DIC.

تبقى **عملية حل الفيبرين** منظمة فيزيولوجياً وتحت السيطرة على نحو أساسي **بآليتين:**

١- مثبطات مفعلات البلاسمينوجين plasminogen activator inhibitors (PAI-1 PAI-2)، التي تثبط الـ t-PA والـ uPA في البلاسما.

٢- مضاد البلاسمين ألفا-٢ α-2 antiplasmin: وهو المثبط الرئيس للبلاسمين إذا ما وجد في البلاسما؛ أي البلاسمين الحر غير المرتبط بالفيبرين.

اضطرابات التخثر الوراثية

ليلى سلوم

أولاً- الناعور أ والناعور ب:

هي أمراض نزفية خلقية وراثية مرتبطة بالجنس تتميز بانخفاض مستوى عامل التخثر الثامن في المصل (الناعور أ hemophilia A، الناعور المدرسي) أو انخفاض عامل التخثر التاسع (الناعور ب **hemophilia B**، داء عيد الميلاد Christmas disease). وفيها يصاب الذكور في حين تكون الإناث حاملة للمرض carrier، ونادراً ما تكون عرضية.

الوبائيات:

يعدّ الناعور أ ثاني أكثر الاضطرابات النزفية الوراثية شيوعاً. وتختلف نسبة حدوثه باختلاف الشعوب، فهو نادر بين الصينيين. يحدث بنسبة $\frac{١}{١٠٠٠٠}$ - $\frac{١}{٢٠٠٠٠}$، وتغيب القصة العائلية لدى ٣٠-٤٠٪ من الحالات؛ ويفسّر ذلك بحدوث طفرات حديثة في جين العامل الثامن في المرحلة الجنينية لدى عائلة غير مصابة سابقاً. أما الناعور ب فيحدث بنسبة $\frac{١}{٥٠٠٠}$ (خمس حالات الناعور أ).

الفيزيولوجيا المرضية:

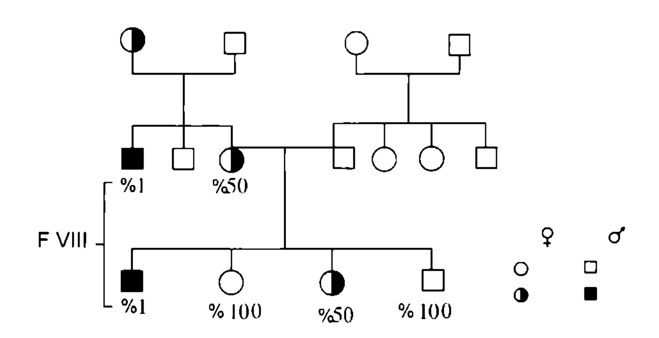
● **العامل الثامن FVIII:** بروتين، يصنع في الكبد، ويجول في الدوران مرتبطاً بعامل فون ويليبراند vWD. ويقع جينه على الذراع الطويلة للصبغي الجنسي X في الموقع Xq28.

● **العامل التاسع FIX:** بروتين يصنَع في الكبد بتواسط فيتامين ك. ويقع جينه بجوار جين العامل الثامن في الموقع Xq26.

● في الحالة الطبيعية يتفعّل العامل الثامن بالثرومبين، في حين يتفعّل العامل التاسع بوساطة معقد العامل النسيجي/العامل السابع المفعّل. ويفعّل كلا العاملين الثامن والتاسع العامل العاشر؛ مما يؤدي إلى توليد الثرومبين وتحويل مولد الليفين fibrinogen الحَلول إلى ليفينfibrin غير حَلول.

● يتميز مرض الناعور بنوعيه بعدم القدرة على توليد العامل العاشر المفعّل وإعاقة تشكل الخثرة. والسبب نقص عامل التخثر الثامن (الناعور أ) أو العامل التاسع (الناعور ب) أو غيابهما، أو وجود عامل تخثر غير وظيفي كما في ثلث مرضى الناعور ب (النمط الثاني من الناعور ب).

● ينتقل المرض بوراثة سائدة مرتبطة بالجنس (الشكل ١)، والذكر المصاب لا ينقل المرض إلى أبنائه؛ لأنَ الصبغي الجنسي Y طبيعي، في حين تكون جميع بناته حاملة للمرض. وتنقل



الشكل (١) يبين نمط الوراثة المرتبطة بالصبغي X لدى مرضى الناعور أ وب

الأنثى الحاملة المرض إلى نصف أبنائها الذكور، وتكون نصف بناتها حاملة للمرض.

● ومع أن القاعدة هي أن تكون الإناث حاملة للمرض وغير عرضيّة؛ فإنّ بعض الإناث اللواتي لديهن مستويات عامل ثامن أقل من ٥٠٪ بكثير كنّ عرضيات، وقد تحدث لديهن نزوف طمثية أحياناً، أو تحدث نزوف في الجراحات الكبرى.

● الشذوذات الجينية: شائعة في الناعور أ في حين أنها قليلة في الناعور ب، وربما كان هذا سبب قلّة وجود المثبطات في الناعور ب. الطفرات المسببة للناعور أ هي في الذكور ثلاثة أمثال ما في الإناث. وهي قابلة للكشف باستخدام PCR.

التظاهرات السريرية:

لا يمكن سريرياً التمييز بين الناعور أ والناعور ب. وتعتمد شدة الأعراض على مستوى عامل التخثر في المصل، وهي تبدو بنزوف قد تحدث في أي عضو أو نسيج في الجسم. وربما أدت إلى مضاعفات تشمل انضغاطات عصبية وانكماشات عضلية تؤدي إلى إعاقة حركية. يشكل الدم النازف ورماً دموياً يتوضع عادة في الأماكن التالية:

١- الورم الدموي hematoma تحت الجلد وضمن العضلات: هي نزوف شائعة في الناعور أ، وقد تنتشر لتشمل أكثر من نصف مساحة الجسم، ويكون الانتشار وصفياً من المركز الذي يمثل البؤرة الأولى للنزف إلى الاتجاهات كافة، تترافق هذه النزوف وفرط كريات بيض leukocytosis، وحمى وآلاماً شديدة، وقد ترافقها أعراض وعلامات سريرية ناجمة عن انضغاط إحدى البنى الأساسية في موقع النزف كالأعصاب والأوعية الدموية.

وتعدّ نزوف اللسان والبلعوم الأنفي والفموي والحنجري والعنق نزوفاً خطرةً قد تضغط السبيل الهوائي، وتهدد الحياة.

مرض شديد	< ١ وحدة/دل	يراجع في السنة الأولى من العمر بنزوف تلقائية شديدة.
مرض متوسط الشدة	١-٥ وحدة/دل	نزوف متوسطة الشدة بعد الرضوض والجراحات الصغرى.
مرض خفيف	> ٥ وحدة/دل	نزوف خَفيفة بعد الرضوض و الجراحات الكبرى.
التظاهرات العامة	تدمٍّ مفصلي (ركبة > مرفق > كاحل > ورك > رسغ) يرافقه نمل موضعي وألم خفيف، يتلوه تورم وتحدد حركة وحرارة موضعية واحمرار وألم شديد.	

الجدول (١) يبين التظاهرات السريرية للناعور بحسب شدة المرض.

٢- الورم الدموي في عضلة البسواس psoas وخلف الصفاق: هي نزوف شائعة في الناعور أ. قد يقلّد الورم الدموي في عضلة البسواس اليمنى التهاب الزائدة الحاد سريرياً، وإذا ضغط على العصب الفخذي سبّب ألماً ينتشر على الوجه الأمامي للفخذ يرافقه خدر ونمل، وقد يحدث ضعف عضلي أو حتى شلل في العضلات المعصَّبة بالعصب المضغوط، (وتكون علامة البسواس psoas sign إيجابية)، في حين يحافظ المريض على مفصل الورك بوضعية عطف جزئي. ويفيد التصوير المقطعي المحوسب في تشخيص هذه النزوف.

٣- نزوف السبيل الهضمي: نزوف الفم واللثة واللسان شائعة. في حين ينذر حدوث تغوط مدمى hematemesis أو تغوط زفتي melena في المصابين بالناعور، وقد يرافقها عند حدوثها ألم بطني، وتطبُّل البطن، والخزل المعوي، والحمى، وفرط الكريات البيض.

٤- النزوف البولية التناسلية: البيلة الدموية شائعة، وغالباً ما تكون محددة لذاتها، ولا تحتاج إلى معالجة نوعية، وإنما يحتاج المريض إلى الراحة التامة في الفراش والإماهة الجيدة (٣ لتر/م٢ من مساحة الجسم يومياً) لمدة ٤٨-٧٢ ساعة. وترافق الإصابة إذا تشكلت خثرات دموية وقولنج كلوي.

٥- التدمي المفصلي hemarthrosis والاعتلال المفصلي المزمن chronic arthropathy: التدمي المفصلي هو التظاهرة السريرية الأكثر شيوعاً وألماً، والمرضى كبار السن غالباً ما يحدث فيهم اعتلال مفصلي. فالدم مخرش بشدة للغشاء الزليل؛ مما يسبب فرط التصنع وزيادة التوعية ثم الميل لمعاودة النزف. كما يحرض الحديد المترسب في خلايا الغشاء الزليل الالتهاب المتواسط بالسيتوكينات، والنتيجة حدوث التهاب مفصلي تنكسي سريع له مظاهر كلٍ من الفصال العظمي (OA) بألمه الميكانيكي المتقطّع الذي يسوء بالحركة، والتهاب المفاصل الرثياني (RA) بألمه الالتهابي المستمر المتبدّل الذي يسوء بالراحة، ويترافق واليبوسة المفصلية الصباحية. وأكثر ما يصيب الاعتلال المفصلي الوركين والركبتين والمرفقين.

٦- الأورام الكيسية الكاذبة: هي ضخامة ورم دموي ضخامة كيسية مترقية غالباً ما تصيب العظام الطويلة في البالغين، وقد تصيب العضلات ولاسيما عضلة البسواس، وهي تنجم عن النزف المتكرر تحت السمحاق والتشكل العظمي الارتكاسي الجديد الذي يؤدي إلى تهدم عظمي.

٧- النزوف لدى الولدان والأطفال: قد تحدث النزوف لدى الولدان بشكل ورم دموي في الفروة أو تطاول النزف من الحبل السري أو نزف ضمن الحجاج أو نزف ملتحمة، ومن النادر حدوث النزف ضمن المقلة. وقد يتمزّق الطحال تمزقاً تلقائياً.

٨- النزوف الرضية: شائعة جداً لدى المصابين بالناعور، تبدأ مع بدء الطفل بالحركة والمشي. وتختلف في شدتها بحسب شدة الناعور والرض. وقد تكون مهددة للحياة (نزوف الجملة العصبية المركزية...).

التشخيص: يعتمد على:

١- تقييم طبيعة النزف ومدته، والاستفسار عن التعرض لرض سابق أو جراحة، والقصة العائلية. والبحث عن النزوف النمشية والكدمات، وعن علامات باكرة للأذية المفصلية.

٢- الفحوص المخبرية التالية:

أ- زمن البروثرومبين PT: طبيعي.

ب- زمن الثرومبوبلاستين الجزيئي المفعّل aPTT: متطاول بحسب درجة نقص عامل التخثر، مع أنّ العيار الطبيعي لا يستبعد الناعور الخفيف.

جـ- معايرة المستوى المصلي للعامل الثامن ثم العامل التاسع.

٣- إجراء الفحوص الشعاعية: حين الشك بالنزف الحاد يفيد التصوير بالأمواج فوق الصوتية والتصوير المقطعي

المحوسب في التحري عنه. وبالنسبة إلى الأذية المفصلية يتفوق التصوير بالرنين المغنطيسي على التصوير الشعاعي البسيط أو المقطعي المحوسب في تقييم الاعتلال المفصلي الباكر.

المضاعفات:

١- **مثبطات العامل الثامن:** هي أضداد للعامل الثامن من نمط IgG. لها نمطان يختلفان حيوياً وسريرياً:

● **نمط I:** يحدث بعد المعالجة بالعامل الثامن، وتكون الأضداد فيه مرتفعة، ويعالج باستخدام rVIIa أو FEIBA التي تتجاوز دور العامل الثامن في تشكل الخثرة.

● **نمط II:** لا تتحرض أضداده بالتعرض للعامل الثامن، وتكون منخفضة، ويستجيب للمعالجة بعيارات عالية من العامل الثامن. كما يمكن استخدام rVIIa بوصفه علاجاً مرافقاً وداعماً في الحالات الشديدة منه أيضاً.

يشكّ بوجود المثبطات حين زيادة تواتر النزف أو نقص الاستجابة للمعالجة بركازات عوامل التخثر أو وجودهما معاً. هناك ميل عائلي لحدوث المثبطات، وهي أكثر حدوثاً في المصابين بالناعور أ المصابين بطفرات أو خبن في جين العامل الثامن.

٢- **ويتم التشخيص ب:**

أ- تطاول **aPTT** مع فشل التصحيح بالبلازما الطبيعية.

ب- **تحري المثبطات:** عيار aPTT مباشرةً بعد مزج بلازما المريض ببلازما طبيعية وبعد ساعتين من الحضن بدرجة حرارة ٣٧,٥ درجة مئوية.

ج- معايرة المثبطات كمياً.

يعالج النزف الحاد عند حامل مثبطات العامل الثامن بإعطاء العامل السابع المفعّل المأشوب rVIIa أو FEIBA.

أما المرضى الذين تكون لديهم كمية منخفضة من المثبطات فلا حاجة إلى معالجتهم، وإنما تكفي فيهم المراقبة ريثما تزول المثبطات تلقائياً.

٣- **انتقال الفيروسات (HIV, HCV, HBV) في أثناء المعالجة:** لا خطورة من استخدام المستحضرات الحديثة المأشوبة recombinant، أما المستحضرات المشتقة من البلازما الإنسانية: فإن إجراءات التثبيط الفيروسي viral inactivation المتّبعة منذ العام ١٩٨٤ قد حدّت من انتقال الفيروسات عبر هذه المستحضرات.

٤- **عوز الحديد:** مع تكرر النزوف في المصابين بالناعور، فإن إصابتهم بعوز الحديد غير شائع؛ وذلك لأن معظم النزوف داخلية، ويخضع الحديد الضائع فيها إلى إعادة تدوير واستخدام مرّة ثانية. في حين قد يحدث عوز الحديد في حالات الرعاف أو النزف الهضمي لدى بعض المرضى.

٥- **فقر دم انحلالي إيجابي كومس Coombs:** يحدث لدى بعض المصابين بالناعور أ المعالجين بالركازات متوسطة النقاوة نتيجة وجود كميات ضئيلة من الأضداد anti-A و anti-B، ويكون فقر الدم عادة خفيف الشدة.

المعالجة:

١- **مبادىء عامة:**

من الأمور الأساسية في معالجة المصابين بالناعور توفير الرعاية الطبية المنتظمة والدعم الحياتي طويل الأمد. ولتحقيق ذلك يجب منذ مراجعة المريض الأولى القيام بالأمور التالية:

● عيار المستوى المصلي لعامل التخثر.

● تحري المثبطات ومعايرتها.

● تحري الطفرات: الذي يفيد لكشف الحَمَلَة والتشخيص قبل الولادة، كما أن له قيمة توقعية لخطورة تطوّر المثبطات.

● تعداد الدم الكامل: لاستبعاد فقر الدم نتيجة النزوف المتكررة وكشف عوز الحديد حين وجوده.

● زمرة الدم.

● فحوص الكبد المخبرية.

● الفحوص المصلية لفيروسات HIV، HCV، HBV، HAV.

● المعالجة الباكرة للنزوف الفعالة، كما يفضّل في حالات الناعور الشديد البدء بالمعالجة الوقائية التي يجب أن تبدأ منذ السنة الأولى من الحياة؛ مما يمنع معظم الأذيات المفصلية، وغالباً ما يقلل النزوف الشديدة. وقد تحتاج هذه المعالجة الوقائية إلى استخدام مأخذ وريدي طويل الأمد (Port-A-Cath). ويتم تطبيق هذه المعالجة بإعطاء ركازات العامل الناقص كل ٢-٣ أيام.

● تحري المثبطات الدوري، ومراقبة تعداد الدم وفحوص الكبد المخبرية دورياً.

● تجنّب الأسبرين والأدوية المثبطة للصفيحات، والمعالجة بالحقن العضلية.

● إعطاء اللقاح ضد HBV ما لم يكن معطى سابقاً.

٢- **المعالجة النوعية للناعور أ:**

تعتمد على شدة النزف ومكانه وشدة الناعور لدى المريض.

أ- **الديسموبريسين desmopressin (DDAVP):** يستخدم هذا المركّب في حالات الناعور الخفيفة (كما في حالات النمط الأول من فون ويليبراند) لمعالجة النزوف الصغيرة التي لا تتوقف من دون معالجة وكذلك في الجراحات الصغرى. وهو

يعطى تحت الجلد بجرعة ٠,٣ ميكروغرام/كغ (حتى جرعة كليّة قصوى ٢٠-٢٤ ميكروغرام) أو تسريباً وريدياً بطيئاً على مدى ٢٠ دقيقة، ويمكن إعطاؤه عبر مرذاذ (بخاخ) أنفي. وعند الضرورة يمكن مراقبة الاستجابة للمعالجة بالديسموبريسين بعيار العامل الثامن في مصل المريض بعد ٣٠ دقيقة من إعطاء الدواء إذ ترتفع العيارات المصلية.

ب- المعالجة المثبطة لانحلال الليفين antifibrinolytic therapy: مفيدة في كل الحالات ولاسيما الخفيفة منها، وأكثر ما تستخدم في التداخلات السنية. تقوم هذه الأدوية بتثبيط مفعّلات مولد البلاسمين، وتعمل على استقرار تشكل الخثرة.

تضم هذه المعالجة **دواءين**؛ هما حمض الأمينوكابروئيك ε- aminocaproic acid (يعطى فموياً ٦غ كل ٦ ساعات للكبار وريدياً بجرعة تسريب ١غ/ساعة)، وحمض الترانكساميك tranexamic acid (يعطى فموياً ١٥-٢٥ ملغ/كغ كل ٦-٨ ساعات)، ويستمر إعطاؤها حتى ٣-٤ أيام بعد التداخل السنّي.

يُحذَر من استخدام هذه الأدوية في حالات البيلة الدموية والنزف ضمن الخلط الزجاجي العيني والخثار المنتشر ضمن الأوعية DIC والتهاب الكبد الفعّال. ولا تعطى هذه الأدوية في أثناء الحمل؛ لأنها مشوّهة.

ج- المعالجة بالرسابة القرية cryoprecipitate: بطل استعمالها بعد توافر ركازات عوامل التخثر.

د- المعالجة بركازات العامل الثامن: المستحضرات المأشوبة هي المعالجة المختارة؛ إذ لا يحتوي الجيل الثاني من هذه المستحضرات أي مواد إنسانية. أما المستحضرات المشتقة من الإنسان فتخضع بدءاً من العام ١٩٨٤ لمراحل متعددة للتثبيط الفيروسي؛ مما أصبحت معه على درجة جيدة من الأمان. وتتوافر هذه المستحضرات عالية الانتقاء ومتوسطة النقاء لمعالجة المرضى الذين لا تتوافر لهم المستحضرات المأشوبة.

العمر النصفي للعامل الثامن ٦-١٢ ساعة.

هـ- التدمي المفصلي: يعالج المريض بجرعات كافية من العامل الثامن، إضافة إلى المعالجة الداعمة التي ترتكز على عدم الحركة وتطبيق أربطة ضاغطة ورفع الطرف وتطبيق برودة موضعية، وإعطاء المسكنات.

أما البزل المفصلي فلا يوصى به إلا في حالات التورم الشديد أو التورم المديد الذي لا يتراجع بسرعة مع المعالجة، وهنا يجب البزل بعد رفع مستوى العامل الثامن. كما يجب البدء بالمعالجة الفيزيائية الخفيفة والفعالة باكراً قدر الإمكان.

وفي حالات النزف المفصلي المتكرر والإعاقة المفصلية الشديدة يمكن اللجوء إلى بدائل مفصلية صنعيّة (في مفصل الركبة خاصة).

و- الجراحة في المصابين بالناعور: قبل الجراحة يجب أن يخضع المريض لاختبارات تحري مثبطات العامل الثامن، وعند التأكد من غيابها يوضع المريض على برنامج معالجة بركازات العامل الثامن، يبدأ قبل الجراحة، ويستمر ١٠-١٤ يوماً بعد الجراحة مع مراقبة شبه يومية لعيار العامل الثامن للحفاظ على المستوى المطلوب.

ز- التداخلات السنية في المصابين بالناعور: لوضع الحشوات السنية يعالج المريض بجرعة وحيدة من العامل الثامن مع إعطاء ٤-٦غ من حمض الأمينوكابروئيك لمدة ٣-٤ أيام بعد التداخل السني. وتعدّ الغسول الفموية بحمض الأمينوكابروئيك فعالة أيضاً في هذه الحالات.

أما في النزوف والتداخلات السنية الكبيرة وقلع الأسنان فيجب قبول المريض في المستشفى؛ ليعالج بركازات العامل الثامن بدءاً من اليوم الذي يسبق التداخل، ويستمر ٢-٣ أيام على الأقل بعده.

ح- النزف داخل القحف: لا يزال سبباً رئيساً للوفيات في مرض الناعور. قد يكون النزف تحت الجافية أو فوق الجافية أو مستبطناً للدماغ، والنزف تحت العنكبوت أقل حدوثاً؛ ولكنه الأفضل إنذاراً. وقد يحدث النزف في النخاع الشوكي أو السحايا النخاعية.

لذلك يجب معالجة رضوض الرأس في المصابين بالناعور على الفور بإعطاء كميات كافية من ركازات عامل التخثر، وإذا ظهرت علامات توضع عصبي يجب الاستمرار بإعطاء ركازات العامل الناقص للحفاظ على المستوى المصلي المطلوب.

٣- المعالجة النوعية للناعور ب:

أ- يخضع المريض لمبادئ المعالجة الأساسية المتبعة في الناعور أ نفسها.

ب- لا جدوى من استخدام الديسموبريسين.

ج- المعالجة بركازات العامل التاسع: المستحضرات المأشوبة هي المعالجة المختارة، وإذا لم تتوافر هذه المستحضرات يستخدم العامل التاسع عالي النقاء أو متوسط النقاء (يعرف المستحضر متوسط النقاء باسم ركازات معقد البروثرومبين (PCCs).

العمر النصفي للعامل التاسع ١٢-٢٤ ساعة.

٤- اعتبارات خاصة:

أ- تحري الحَمَلَة: يعتمد تحري الحملة على ثلاث ركائز أساسية:

(١)- القصة المرضية والعائلية.

(٢)- الدراسة المخبرية للتخثر.

(٣)- اختبار الدنا DNA.

ب- التشخيص قبل الولادة (في المرحلة الجنينية): يتم باستخلاص عينة من الزغابات الكوريونية (CVS) أو بزل السائل الأمنيوسي. وتتم الدراسة باستخدام تقنية PCR.

ج- المعالجة المنزلية: لقد حسّنت المعالجة المنزليّة نوعية حياة المريض والأهل والطبيب المعالج. حتى الطفل بعمر ٦-٧ سنوات يمكن أن يتدرّب على الإعطاء الوريدي لركازات العامل الثامن أو التاسع في المنزل. تبدأ هذه المعالجة في العام الأول والثاني من العمر. كمثال على المعالجة الوقائية يعطى العامل الناقص في المنزل بمعدل ثلاث حقن أسبوعياً وبجرعة وسطية ١٥-٢٥ وحدة/كغ.

ثانياً- داء ڤون ويليبراند von Willebrand disease (vWD):

يعدّ داء ڤون ويليبراند vWD أكثر أنواع الأمراض النزفية الوراثية شيوعاً. وصفه فون ويليبراند للمرة الأولى عام ١٩٢٦، لكن عزل العامل المرض لم يتم حتى عام ١٩٧٢، ويتميز المرض باضطراب التصاق الصفيحات ونقص مستوى عامل فون ويليبراند vWF أو نقص وظيفته، وهو يصيب كلا الجنسين، ولكنه أكثر ما يتظاهر سريرياً بين الإناث بسبب الطمث لديهن.

يبلغ معدل حدوثه ١٪ من مجموع السكان، ويصيب النمط الأول منه (vWD type1) نحو ٧٠٪ من هؤلاء المرضى.

الفيزيولوجيا المرضية:

١- عامل ڤون ويليبراند الطبيعي بروتين يتألف من متعدد القسيمات multimers يراوح حجمها بين ٥٠٠ و٢٠ ألف كيلو دالتون، تنتجه الخلايا البطانية والنواءات، ويوجد معظمه ضمن الدوران بتركيز ١٠ميكروغرام/مل تقريباً، ويبلغ عمره النصفي (t1/2) ٨-١٢ ساعة، ويوجد ١٥٪ من هذا العامل الجوال في المصل ضمن الصفيحات.

لهذا العامل وظيفتان أساسيتان، هما:

أ- دوره في الاستقرار الدموي: إذ يعمل بصفة رابط لالتصاق الصفيحات، وحين تنخفض هذه الفعالية يزداد الميل للنزف.

ب- دوره بصفة حامل للعامل الثامن FVIIIc: مما يحميه من التدرك البروتيني، لذلك يترافق داء ڤون ويليبراند وعوز العامل الثامن. ولكن مستوى فون ويليبراند المنخفض هو المسؤول الأساسي عن النزف لدى معظم المرضى.

وعدا ذلك فإن عامل فون ويليبراند هو أحد بروتينات الطور الارتكاسي الحاد؛ لذلك يرتفع مستواه في حالات الشدة والحمل والخباثة وفرط نشاط الدرق، والمعالجة بالإستروجينات.

٢- يعود العديد من حالات داء ڤون ويليبراند الوراثية في الوقت الحالي إلى **طفرات جينية** على الصبغي الجسمي ١٢، في حين تعزى حالات أخرى إلى طفرات في جينات أخرى تؤثر في مستويات عامل فون ويليبراند مثل الزمر الدموية ABO. بالنتيجة يحدث عوز كمي جزئي في عامل فون ويليبراند (النمط الأول) أو عوز كمي تام فيه (النمط الثالث) أو عوز نوعي فيه (النمط الثاني).

٣- الدراسة الوراثية: ينتقل داء ڤون ويليبراند بوراثة جسمية سائدة ذات نفوذية penetrance عالية وتعبير expression مورثي مختلف من عائلة إلى أخرى وضمن العائلة الواحدة، في حين ينتقل النمط الثالث من داء ڤون ويليبراند بوراثة جسمية متنحية.

٤- يندر حدوث **أضداد ذاتية** لعامل ڤون ويليبراند، يشاهد في ١٠-١٥٪ من المصابين بالنمط الثالث. وترتكز المعالجة على جرعات عالية من العامل الثامن المأشوب حتى يتم الاستقرار الدموي.

٥- داء ڤون ويليبراند المكتسب: يشاهد في حالات اللمفوما وفرط الصفيحات الأساسي، وأمراض القلب الصمامية.

تصنيف داء ڤون ويليبراند:

يصنف داء فون ويليبراند ضمن ٣ أنماط أساسية كما يبين الجدول (٢).

● **النمط الأول:** الأكثر شيوعاً بين مرضى داء ڤون ويليبراند، ترافقه عادة نزوف خفيفة إلى متوسطة الشدة، وتندر فيه النزوف المهددة للحياة.

● **النمط الثاني:** له ٤ أنماط فرعية كما هو مبين في الجدول (٢).

● **النمط الثالث:** أشد الأنماط سريرياً، غالباً ما يشخص في الطفولة، ويرافقه فشل تام في إنتاج عامل ڤون ويليبراند، وانخفاض شديد في مستوى العامل الثامن (يراوح بين ١ و١٠ وحدة/دل) كما في مرضى الناعور A خفيف الشدة أو متوسط الشدة، وينعكس ذلك سريرياً بحدوث تدمٍّ مفصلي كما في المصابين بالناعور. ولأن عوز ڤون ويليبراند شديد جداً لدى هؤلاء المرضى؛ فإن معالجتهم غير مجدية

الملامح	النمط
عوز vWF جزئي.	1
خلل vWF نوعي.	2
نقص التصاق الصفيحات المعتمد على vWF مترافق وغياب متعددات القسيمات عالية الوزن الجزيئي HMW multimers.	2A
يرافقه غياب متعددات القسيمات عالية الوزن الجزيئي ناجم عن زيادة ألفتها affinity للبروتين السكري الصفيحي GP1b.	2B
نقص التصاق الصفيحات المعتمد على vWF غير مصحوب بغياب متعددات القسيمات عالية الوزن الجزيئي.	2M
نقص ألفة ڤون ويليبراند الرابطة للعامل الثامن.	2N
عوز شديد في عامل ڤون ويليبراند.	3

الجدول (٢) يبين أنماط داء ڤون ويليبراند

باستخدام مشابهات الفازوبريسين DDAVP.

- **النمط الصفيحي (داء ڤون ويليبراند الكاذب pseudo-vWD):** اضطراب في وظيفة الصفيحات، ينتقل بوراثة جسمية سائدة، ينجم عن اضطراب بنيوي صفيحي في البروتين السكري GP1b؛ مما يؤدي إلى مرض مشابه للنمط 2B من داء ڤون ويليبراند في الكثير من التفاصيل. يتظاهر بنقص صفيحات خفيف وتطاول زمن النزف وعوز vWF والعامل الثامن VIIIc مختلف الشدة. وربما يعود عوزهما إلى ارتباط هذه البروتينات بالصفيحات التي تزال من الدوران فيما بعد.

تتجمع الصفيحات في الزجاج بتراكيز ريستوسيتين منخفضة على نحو غير معتاد، وقد تتجمّع الصفيحات تلقائياً داخل الأوعية. وتساعد دراسة الجين GP1ba على إثبات التشخيص في الحالات التي لم تفد الدراسات المخبرية الأخرى في تشخيصها.

التظاهرات السريرية:

تختلف الصورة السريرية اختلافاً واضحاً من مريض إلى آخر. يحدث في الحالات النموذجية ميل لنزف خفيف إلى متوسط الشدة. وقد تكون الأعراض متقطعة نتيجة لتموّج مستويات عامل ڤون ويليبراند، لذا قد يكون من الضروري إعادة معايرة هذا العامل في أوقات مختلفة لكشف عوزه.

غالباً ما يراجع المريض في العقد الثاني أو الثالث من العمر لتطاول النزف التالي لجراحة أو لتداخل سني. ويشمل النزف أنماطاً متنوعة: النزوف المخاطية، سهولة التكدم، الرعاف، النزف الطمثي، تطاول النزف بعد الولادة أو التداخلات السنية أو الجراحة أو بعد الرض، وأخيراً التدمي المفصلي hemarthrosis: هو تظاهرة غير نموذجية للمصابين بهذا المرض (باستثناء النمط الثالث).

التشخيص المخبري:

١- زمن النزف: قد يكون طبيعياً لدى العديد من المرضى، كما أن احتمال الخطأ فيه جعله وسيلة مخبرية غير منوالية لتشخيص داء فون ويليبراند، ويتم استبداله بتحليل وظيفة الصفيحات المؤتمت في الزجاج (PFA-100).

٢- وظيفة الصفيحات (PFA-100): اختبار جيد الحساسية يجرى على عينة دموية مقطوفة على السيترات خلال ٤ ساعات من أخذ العينة، ويكون غير طبيعي في داء فون ويليبراند وحالات اضطراب عمل الصفيحات.

٣- مستوى عامل فون ويليبراند المصلي: ينخفض نموذجياً انخفاضاً خفيفاً إلى متوسط الشدة.

٤- فعالية عامل ڤون ويليبراند: تقاس بعدة اختبارات تشمل:

أ- فعالية تميم الريستوسيتين ristocetin cofactor activity (vWF: Rco).

ب- الفعالية الرابطة للكولاجين collagen binding activity(vWF: CB).

ج- تراص الصفيحات المحرض بالريستوسيتين ristocetin-induced platelet agglutination (RIPA).

٥- مستوى العامل الثامن المصلي: قد يكون طبيعياً أو منخفضاً، ولكنه نادراً ما يكون منخفضاً إلى درجة حدوث نزف مفصلي كما في المصابين بالناعور (باستثناء النمط الثالث).

٦- تحليل متعدد القسيمات multimeric analysis لعامل فون ويليبراند: يساعد هذا الاختبار على التفريق بين متعدد القسيمات multimers لعامل فون ويليبراند وفقاً للحجم عن طريق الرحلان الكهربائي على هلام الآغار.

٧- في الحالات الخفيفة من المرض يكون التشخيص صعباً؛ إذ يكون العديد من الفحوص المخبرية طبيعياً بما فيه مستويات عامل فون ويليبراند والعامل الثامن، في هذه الحالات من الضروري **إعادة بعض الفحوص المخبرية**، كما يفيد لديهم فحص باقي أفراد العائلة.

المعالجة:

تشمل المعالجة في العموم تجنب الأسبرين ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، وإعطاء مضادات انحلال الفيبرين مثل ألفا أمينوكابروئيك أسيد والترانكساميك أسيدtranexamic acid ، وإعطاء مشابهات الفازوبريسين مثل الديسموبريسين desmopressin (DDAVP)، إضافة إلى إعاضة عامل فون ويليبراند. من جهة أخرى يجب تمنيع جميع المصابين بداء فون ويليبراند ضد HBV وHCV.

١- الحالات الخفيفة والجراحة الصغرى: هنا يعطى المريض ديسموبريسين (٠,٣مكغ/كغ تحت الجلد أو تسريباً وريدياً خلال ٣٠ دقيقة) علماً أن تأثيراته الجانبية أقل حين إعطائه تحت الجلد، وهو يعطى للمصابين بالنمط الأول وبعض حالات النمط الثاني فقط.

٢- الحالات الشديدة والجراحة الكبرى: هنا لا يفيد إعطاء الديسموبريسين في إيقاف النزوف الشديدة أو الوقاية منها. بل يجب اللجوء إلى ركازات العامل الثامن الغنية بـ vWF (ركازات concentrate العامل الثامن متوسط النقاوة) مثل (Haemate P, BPL 8Y, Alphanate).

تراقب المعالجة بمعايرة vWF Ag أو vWF:Rco، أما زمن النزف وPFA-100 فقد لا يتحسن رغم الاستجابة السريرية الجيدة للمعالجة. وتستمر المعالجة مدة ٧-١٠ أيام بعد الجراحة.

٣- الحمل: يزداد كل من العامل الثامن وعامل فون ويليبراند في الحمل. لذا نادراً ما تراجع مريضة فون ويليبراند من النمط الأول لنزف في أثناء الحمل.

وبعد الحمل ينخفض مستوى عامل فون ويليبراند؛ لذا يجب مراقبة المريضة من أجل نزف بعد الولادة PHH في السيدات المصابات بمرض متوسط الشدة أو شديد، ويعطى الديسموبريسين أو ركازات عامل فون ويليبراند للوصول إلى مستويات > ٠,٣ مكغ/مل عند وجود مشكلة سريرية.

في النمط 2B قد يسبب متعدد القسيمات مرتفعة الوزن الجزيئي تجمّع الصفيحات ونقص صفيحات في أثناء الحمل؛ مما يحتم تجنّب مضادات انحلال الفيبرين في الحمل ولاسيما في هذا النمط لوجود تأهب عالٍ للخثار.

٤- النزف الطمثي: قد يكون مشكلة لدى المريضة. ويساعد على تدبيره إعطاء الترانكساميك أسيد مدة ٣ أيام خلال الطمث؛ مما قد يخفض الضياع الدموي بنسبة ٥٠٪، ويفيد مشاركته ومانعات الحمل الفموية.

٥- مستويات فون ويليبراند المنخفضة لدى أفراد الزمرة الدموية O: يكون مستوى عامل فون ويليبراند لدى أفراد الزمرة الدموية O أقل وسطياً بـ ٣٠٪ (٠,٣٥- ١,٥ وحدة دولية/مل) مما في باقي الزمر الدموية (٠,٥- > ٢وحدة دولية/مل). النزوف غير شائعة لدى أفراد الزمرة الدموية O هؤلاء، في حين قد تحدث لدى بعضهم نزوف خفيفة تعزى إلى مستويات من عامل فون ويليبراند أكثر انخفاضاً لديهم. أما التفريق بين داء فون ويليبراند وهذه الحالات فقد يكون صعباً، بل إن بعض الأطباء يحصرون تشخيص داء فون ويليبراند بمرضى لديهم مستوى عامل < ٠,٣٠ وحدة دولية/مل أو وجود طفرة في مورثة vWF، في حين يطلق على باقي الأشخاص الذين لديهم قصة نزفية مع مستويات vWF بين ٠,٣٠-٠,٥٠ وحدة دولية/مل اسم (الميل للنزف المرتبط بمستوى عامل فون ويليبراند المنخفض low-vWF-related bleeding tendency).

ثالثاً- الاضطرابات النزفية لعوامل التخثر الأخرى:

أعواز عوامل التخثر الأخرى (غير F- VIII، F- IX، vWD) نادرة، ويبلغ معدل حدوثها ١-٢ لكل مليون من السكان، وهي تنتقل بوراثة جسمية متنحية، وينجم العوز فيها إما عن انخفاض مستوى عامل التخثر في المصل (نمط ١) وإما بسبب إنتاج عامل مشابه (نمط ٢)، وهي نادراً ما تتظاهر سريرياً إلا في حالات الجراحة أو الرض.

يجب اللجوء إلى ركازات هذه العوامل في حال توافرها

مثل العامل السابع المفعّل rVIIa، وإلا يمكن المعالجة بالبلازما الطازجة المجمدة FFP بصفة مصدر لجميع عوامل التخثر؛ ولكن الأمر قد يحتاج إلى حجوم كبيرة منها، أو بإعطاء الرسابة القرية cryoprecipitate.

١- عوز العامل الحادي عشر XI:

تختلف شدته بين المرضى، ولكنه غالباً ما يكون خفيفاً أو متوسط الشدة.

التشخيص: PT طبيعي، APTT طبيعي ما لم يكن مستوى XI-F > ٠,٤ وحدة/مل. لذلك يجب عيار العامل الحادي عشر لإثبات التشخيص.

المعالجة: مضادات انحلال الفيبرين والديسموبريسين للإجراءات السنية، وفي حال توافر ركازات العامل تتم الإعاضة بها، وإلا يتم تسريب البلازما الطازجة المجمدة (FFP).

٢- عوز العامل السابع VII:

يصنع في الكبد اعتماداً على الڤيتامين K، وله شأن حيوي في بدء التخثّر. ويعدّ أقصر بروتينات التخثر عمراً نصفياً (٤-٦ ساعات). لا يتظاهر سريرياً بنزوف حتى في العوز الشديد (< ٠,٠٥ وحدة/مل)؛ ولكن سجّلت بسببه نزوف تلقائية داخل القحف.

التشخيص: تطاول PT، مع بقاء APTT طبيعياً، عيار مستوى العامل السابع منخفض.

المعالجة: ركازات العامل السابع المفعّل rVIIa بجرعة ٢٠ مكغ/كغ تكرر بحسب الحالة بفواصل متقاربة (بسبب قصر العمر النصفي للعامل السابع). وحين عدم توافر العامل السابع المفعل تعطى البلازما الطازجة المجمّدة (FFP) بجرعة ١٠-١٥مل/كغ، تكرر بحسب الحالة.

وبسبب الدور الحيوي للعامل السابع في بدء التخثّر فإن ركازاته تستخدم سريرياً على نحو متزايد في حالات عديدة قد لا تتسم بعوز هذا العامل كما في النزوف الدماغية، واضطراب وظيفة الصفيحات، وفي النزوف الناجمة عن عوز عوامل تخثر أخرى.

٣- عوز العامل الثالث عشر XIII:

يسبب نزفاً متأخراً بعد الجراحة (بعد ٦-٢٤ ساعة من الجراحة)، وكثيراً ما يتظاهر بنزف الحبل السري حين الولادة، كما تحمل هذه الحالات خطورة عالية لحدوث النزف الدماغي.

التشخيص: PT وAPTT طبيعيان. أكثر الوسائل المخبرية المستخدمة لتحري عوز العامل الثالث عشر هي اختبار انحلال الخثرة clot solubility test، وحديثاً يمكن عيار مستضد العامل XIII باستخدام تقنية الإليزا ELISA.

المعالجة: جرعة وقائية من ركازات العامل ١٣ (أو البلازما الطازجة المجمدة) شهرياً (العمر النصفي للعامل ١٣ طويل جداً).

٤- عوز/غياب مولد الفيبرين (الفيبرينوجين) في الدم hypoafibrinogenmia:

الفيبرينوجين أحد بروتينات الطور الارتكاسي الحاد (يرتفع في حالات الحمل والشدة والالتهاب...إلخ)، ينتج في الكبد، ويتحول بفعل الترومبين إلى فيبرين. يبلغ المستوى المصلي الطبيعي له ٢-٤ غ/ل.

غالباً ما تكون اضطرابات الفيبرينوجين مكتسبة أكثر مما تكون وراثية، في حين تكون اضطراباته الوراثية غالباً كمية، وهي تشمل عوز الفيبرينوجين متغاير اللواقح (الزيجوت) heterozygous أو غياب الفيبرينوجين متماثل اللواقح homozygous. **سريرياً** تكون حالات العوز غير عرضية في حين يتظاهر النزف في حالات غياب الفيبرينوجين، وتشمل التظاهرات النزفية الشائعة النزوف العفوية الجلدية المخاطية، ونزوف الحبل السري، والنزف بعد الولادة أو الجراحة أو الرض، أما النزوف العصبية والهضمية والتدمي المفصلي فغير شائعة.

التشخيص: تطاول PT وAPTT وزمن الترومبين TT. ويكون مستوى فيبرينوجين المصل منخفضاً.

يجب استبعاد حالات عوز الفيبرينوجين المكتسب (الخثار المنتشر ضمن الأوعية DIC، الأمراض الكبدية). كما تعدّ الدراسة العائلية ضرورية هنا.

المعالجة: يبلغ العمر النصفي للفيبرينوجين ٣-٥ أيام. يعالج العوز الشديد بجرعتين أسبوعياً من ركازات الفيبرينوجين أو البلازما الطازجة المجمدة أو الرسابة القرية للوقاية من النزف، ويجب رفع مستوى الفيبرينوجين إلى ٠,٥-١ غ/ل لتحقيق الاستقرار الدموي.

٥- اضطراب وظيفة مولد الفيبرين (الفيبرينوجين) في الدم dysfibrinogenemia:

خلل نوعي وراثي في الفيبرينوجين، ينتقل بوراثة جسمية قاهرة غير تامة النفوذية. يكون معظم المرضى متغايري اللواقح وغير عرضيين، في حين تتظاهر الحالات العرضية بخثار شرياني أو وريدي أو شرياني ووريدي معاً في أثناء الحمل (هو أكثر شيوعاً لدى الإناث).

التشخيص: PT وAPTT قد يكونان متطاولين. في حين يكون زمن الترومبين TT مضطرباً على نحو متنوع بين

المرضى. ويثبت التشخيص باضطراب وظيفة الصفيحات المعتمدة على الفيبرينوجين مع تركيز فيبرينوجين طبيعي.

٦- أعواز أخرى:

أعواز عوامل التخثر II، V، X نادرة جداً.

وصفت حالات من الأعواز المشتركة لدى بعض العائلات، وأكثر هذه الحالات شيوعاً تصيب العامل الثامن، مثل عوز العاملين الثاني والخامس.

اضطرابات التخثر المكتسبة

فيصل ابو النعاج

اضطرابات التخثر المكتسبة acquired coagulation disorders:

قد تكون شذوذات تخثر الدم مضاعفة لمجموعة كبيرة من الحالات المرضية.

وتعد اضطرابات التخثر المكتسبة أكثر تعقيداً من الأشكال الوراثية وتختلف عنها؛ إذ إن نقص أحد العوامل أو اضطرابه هو ما يميز الاضطرابات الوراثية في حين ترافق الاضطرابات المكتسبة عوامل متعددة مثل نقص الصفيحات وخلل وظيفتها إضافة إلى وجود مثبطات غير طبيعية للتخثر واضطرابات وعائية.

لا ترافق شدة النزوف موجودات مخبرية مهمة لدى المرضى المصابين باضطرابات التخثر المكتسبة، وغالباً ما تكون معالجة الإعاضة غير فعالة وتكون النزوف أقل شدة من الأشكال الوراثية مع بعض الاستثناءات.

تختلط الصورة السريرية بأعراض المرض المسبب وعلاماته، **وأكثر الأمراض المسببة شيوعاً هي:** عوز الفيتامين K، والمرض الكبدي، والمعالجة بمضادات التخثر، والتخثر المنتشر داخل الأوعية DIC، وانحلال الليفين الحاد ومثبطات التخثر المرضية ونقل الدم الكتلي المحفوظ.

أولاً- عوز الفيتامين K:

يتشكل البروترومبين والعوامل السابع والتاسع والعاشر والبروتين C والبروتين S في الكبد وتعتمد على وجود الفيتامين K، وحين تكون كمية هذا الفيتامين ناقصة في مخازن الجسم - بسبب نقص الوارد أو سوء الامتصاص أو نقص قدرة الكبد على اصطناع العوامل المذكورة - يحدث خلل في التخثر الطبيعي.

تتشكل العوامل الخامس والحادي عشر والثالث عشر أيضاً في الكبد ولكنها لا تعتمد على الفيتامين K. ونظراً لوجود مصدرين مستقلين للفيتامين K فإن النقص الغذائي أو تعقيم الأمعاء بالصادات كلاً بمفرده لا يعد كافياً لإحداث اضطرابات مهمة في التخثر. ويجب أن يقل الوارد اليومي الفموي منه عن عشرين ميكرو غرام لعدة أسابيع لكي يحدث نقص مهم في البروترومبين.

يحدث عوز الفيتامين K في ثلاثة أحوال:

١- الاضطرابات التي تعوق امتصاص الدسم:

أ- اليرقان الانسدادي والناسور الصفراوي، ويكون السبب الرئيس لعوز الفيتامين K تعويق امتصاص هذا الفيتامين بسبب قلة الأملاح الصفراوية.

ب- متلازمة سوء الامتصاص: تنقص الاضطرابات المعوية التي تؤدي إلى سوء امتصاص الدسم (الإسهال الدهني والإسهالات المعندة والداء الزلاقي والتهاب الأمعاء المنطقي والنواسير المعدية القولونية والتهاب القولون القرحي) من امتصاص الفيتامين وتؤدي إلى اضطراب تخثري. وقد يكون النزف العرض البارز لهذه الاضطرابات في حالات نادرة.

٢- تعقيم الأمعاء بوساطة الصادات الحيوية: شوهد في حالات نادرة حدوث نزوف لدى مرضى يتناولون صادات حيوية مدة طويلة بسبب فقدان الزمر الجرثومية المعوية التي تصنع هذا الفيتامين.

٣- الداء النزفي عند الوليد hemorrhagic disease of the new born: يحدث هذا الاضطراب في الأيام الأولى من حياة الوليد (٣-٥ أيام)، ويعود **السبب** إلى خلل في تركيب العوامل التي تعتمد على الفيتامين K، ويكون إما أولياً مجهول السبب وإما ثانوياً تالياً لأحد الأسباب التالية:

أ- نقص امتصاص الفيتامين K.

ب- مرض كبدي (نقص نضج وظيفي).

ج- نقص تصنيع الجراثيم للفيتامين K.

د- تناول بعض الأدوية من قبل الأم، مثل مضادات التخثر الفموية أو مضادات الاختلاج أو جرعات عالية من الأسبرين.

تكون النزوف شديدة (تغوط أسود وأورام دموية دماغية ونزف سري ونزف بعد الختان). يتم علاج هذه الحالات بإعطاء الفيتامين K1 بعد الولادة مباشرة ولاسيما للمولودين الخدج بجرعة (٠,٥-١ملغ) وريدياً ويكون تأثيره سريعاً وفعالاً خلال ٦ ساعات تقريباً، وإذا استمرت النزوف يجب إعطاء البلازما الطازجة المجمدة أو الدم الطازج.

يعتمد العلاج في حالات عوز الفيتامين K على:

- إصلاح السبب.
- حقن الفيتامين K، والجرعة العلاجية لدى الكهول تراوح بين ٢٥-٥٠ملغ.
- معالجة الإعاضة حين يكون النزف شديداً.

ثانياً- المرض الكبدي liver disease:

يكون النزف في المرض الكبدي خفيف الشدة أو متوسطاً، وقد تكون كل عوامل التخثر ناقصة ما عدا العامل الثامن،

وقد تكون النزوف المتطاولة بعد الرضوض العلامة الأولى لمرض كبدي ومعايرة زمن البروترومبين مشعر مهم لشدة خلل التخثر لدى المريض الكبدي.

الفيزيولوجيا المرضية:

هنالك **عوامل عديدة** تؤدي إلى حدوث خلل الإرقاء لدى المريض الكبدي، وهي تشمل عوامل التخثر ونقص الصفيحات وزيادة نشاط انحلال الليفين.

١- خلل تركيب عوامل التخثر: تقوم الكبد بتركيب عوامل التخثر (X-IX-VII-V-II-I) ولا تتأثر هذه العوامل بالدرجة نفسها في المرض الكبدي، تتأثر العوامل المعتمدة على الفيتامين K (X-IX-VII-II) أولاً ويتأثر العامل الخامس في الحالات الشديدة فقط.

٢- نقص الصفيحات: ينجم نقص الصفيحات عن فرط توتر وريد الباب وضخامة الطحال الاحتقانية (فرط نشاط الطحال)، وتعد الكبد المكان الأهم لإنتاج مولد الصفيحات thrombopoietin 125 الضروري لإنضاج النواءات وتشكيل الصفيحات.

٣- انحلال مولد الليفين fibrinogenolysis and fibrinolysis: تصنع الكبد البلاسمينوجين ومضادات البلاسمين وتزاح محرضات البلاسمينوجين الداخلي من الدوران بوساطة الكبد، في المصابين بمرض كبدي شديد تستمر هذه المحرضات في الدوران فترة أطول مما يؤدي إلى تحريض مزمن أو متقطع للجهاز الإنزيمي الحال لليفين.

٤- التخثر داخل الأوعية intravascular coagulation: قد يؤدي المرض الكبدي إلى حدوث التخثر المنتشر داخل الأوعية DIC لأنه يرافقه قصور في تصفية عوامل التخثر الفعالة والعناصر المخثرة الأخرى.

التظاهرات السريرية:

لا ينزف المرضى المصابون بمرض كبدي شديد على الرغم من وجود اضطرابات إرقاء عديدة وهو أمر يدعو للاستغراب. إن النزف المعدي المعوي هو الأكثر مشاهدة وغالباً ما يكون تالياً لأذية موضعية مثل (دوالي المريء، والقرحة الهضمية، والتهاب المعدة).

وقد تظهر نزوف معممة متوسطة الشدة مثل الرعاف والكدمات، وقد تعرقل النزوف بعض العمليات الجراحية مثل الخزعات وقلع الأسنان والعمليات الصغرى الأخرى.

الموجودات المخبرية:

تتفاوت الموجودات المخبرية في المرض الكبدي وتراوح بين تطاول خفيف في زمن البرترومبين (PT) وموجودات مخبرية أكثر وضوحاً في المرضى المصابين بأذيات كبدية شديدة **مثل:**

١- تطاول زمن الثرومبوبلاستين الجزئي PTT.

٢- نقص الصفيحات الدموية واضطراب وظيفتها.

٣- نقص الفيبرينوجين وعوامل التخثر الأخرى (نقص العامل الخامس في التهاب الكبد الصاعق).

٤- ارتفاع نواتج تدرك الفيبرين FDP في التهاب الكبد المزمن المترقي.

ويعتمد حالياً على international normalized ratio (INR)بديلاً لزمن البروترومبين PT.

المعالجة:

لا يحتاج كل مرضى الكبد المصابين باضطراب تخثري إلى إصلاح الإرقاء قبل إجراء أعمال جراحية مثل خزعة الكبد مثلاً.

يُحَسِّن إعطاء جرعة من الفيتامين K تراوح بين ١٠ و٢٠ملغ من اضطراب التخثر لدى نحو ٣٠٪ من مرضى الكبد، ولكن زمن البروترومبين لا يلبث أن يتطاول بعد الاستجابة الأولية. أما المرضى المصابون بآفة كبدية شديدة فيستجيبون بدرجة ضئيلة أو لا يستجيبون أبداً للمعالجة بالفيتامين K. وتستطب معالجة الإعاضة بالبلازما الطازجة المجمدة لدى وجود نزف جدي أو قبل العمليات الجراحية إلا أن تأثيرها مخيب للأمل.

أعطيت ركازات العوامل التي تعتمد على الفيتامين K معالجة معيضة لمرضى الكبد النازفين وكانت النتائج متفاوتة، وأدت في بعض الحالات إلى حدوث مضاعفات صمية تخثرية وتخثر منتشر داخل الأوعية؛ لذلك لا تعطى هذه الركازات إلا في النزوف المهددة للحياة، وتفضل البلازما الطازجة المجمدة ولكن تأثيرها مؤقت حتى بالجرعات الكبيرة ٢٠-٣٠مل/كغ.

وقد خفف إعطاء الـ l-desmino-8-D argenine Vasopressin (DDAVP)من اضطرابات التخثر عند بعض مرضى التشمع. ويستطب إعطاء العوامل الحالة للفيبيرين E-amino caproic acid (EACA).

ثالثاً- المعالجة بمضادات التخثر:

مضادات التخثر التي تعطى في الممارسة السريرية هي الهيبارين ومضادات الفيتامين K.

يمنع الهيبارين تشكل الترومبوبلاستين وفعل الترومبين، ويعطى حقناً فقط. وله تأثير سريع مضاد للتخثر يستمر من ١-٦ ساعات بعد حقنه وريدياً ويدوم فترة أطول بعد إعطائه تحت الجلد ويستقلب في الكبد ويطرح في البول.

وتشمل مضادات الفيتامين K مشتقات الكومارين والاندانيديون، وهي تثبط تركيب العوامل المعتمدة على الفيتامين K بوساطة الكبد. يتأخر تأثير هذه الأدوية ريثما يتم تصفية العوامل الموجودة في الدوران ويستغرق ذلك ٣٦-٤٨ ساعة بعد إعطاء الوارفارين (كومارين) ويستمر تأثيرها ٤٨ ساعة بعد إيقافها (نصف عمر عوامل التخثر). وقد يستمر التأثير فترة أطول حين زيادة الجرعة. ويستقلب الكومارين في الكبد ويطرح في البول. ويبدي المرضى المصابون بقصور الخلية الكبدية حساسية زائدة لمشتقات الكومارين.

ضبط المعالجة بمضادات التخثر: يتم ضبط المعالجة بالهيبارين بإجراء زمن الترومبوبلاستين الجزئي APTT الذي يجب أن يبقى بحدود (١,٥-٢,٥) من القيم الطبيعية.

أما مضادات التخثر الفموية فيتم ضبطها بإجراء زمن البروترومبين ويجب أن يبقى international normalized ratio (INR) بحدود (١,٨-٣) من القيم الطبيعية.

النزف خلال إعطاء مضادات التخثر: يحدث النزف بسبب:

١- فرط الجرعة.

٢- أذية موضعية (رض بسيط، عمليات علاجية).

يتم إجراء الاختبارات المذكورة سابقاً فور حدوث النزف، فإذا كانت طبيعية ينتبه إلى وجود أذيات موضعية أو بيلة دموية (حصاة كلوية) أو إقياءات دموية، أو تغوط أسود (قرحة هضمية).

زيادة الحساسية: قد تحدث نزوف تلقائية لدى المرضى الذين يتناولون مضادات التخثر الفموية بجرعات عادية بسبب وجود حساسية زائدة لهذه الأدوية ولا سيما في المعالجة طويلة الأمد. من الأدوية التي قد تسبب فرط الحساسية الأسبرين والصادات الحيوية الفموية، في حين تعد الباربيتورات والمهدئات الأخرى من الأدوية التي تتطلب زيادة الجرعة الدوائية. قد يحدث فرط حساسية للهيبارين لدى المصابين بمرض الكبد أو الكلى أو قصور الدوران المحيطي، وهنالك خطورة زائدة لاحتمال حدوث نزف دماغي عند المصابين بارتفاع الضغط الشرياني الشديد.

يلاحظ وجود ميل زائد للنزف عند المرضى الذين تزيد أعمارهم على ٦٥ عاماً بسبب تصلب الشرايين من جهة ولأن الجرعة اللازمة تكون أقل من جهة ثانية. وقد يحدث خطأ في تناول العلاج من قبل المريض ولا سيما في المراحل الأولى من العلاج.

المعالجة:

١- تدبير النزف خلال المعالجة بالهيبارين: يعطى سلفات البروتامين protamine sulphate الذي يبطل مفعول الهيبارين، وهو متوفر على شكل حبابات ٥مل تحتوي ٥٠ملغ، وإن كل ١ملغ منه تبطل مفعول ١٠٠ملغ هيبارين.

إذا كان إيقاف عمل الهيبارين ضرورياً خلال دقائق يجب إعطاء الجرعة الكاملة من سلفات البروتامين، وإذا كان إيقاف عمل الهيبارين ضرورياً بعد ٣٠ دقيقة تعطى نصف الجرعة، وإذا كان بعد ساعة يعطى ربع الجرعة فقط، وقد تكون هنالك ضرورة لإعادة إعطاء سلفات البروتامين لأن هذا الدواء يطرح من الدوران بسرعة أكبر من الهيبارين.

أما إذا أعطي الهيبارين تحت الجلد فإن جرعة سلفات البروتامين اللازمة هي ٥٠٪ من آخر جرعة، وقد يتطلب الأمر إعادة الإعطاء.

٢- تدبير النزف في أثناء المعالجة بمضادات التخثر الفموية: حين وجود نزف شديد يعطى الفيتامين K1 بجرعة تراوح بين ٢٥-٥٠ملغ وريدياً، ويجب ألا تزيد سرعة الإعطاء على ٥ملغ/دقيقة، وقد يسبب الإعطاء السريع الاحمرار والدوار وتسرع القلب وهبوط الضغط وزلة تنفسية وتعرقاً أحياناً.

وحين عدم وجود نزف يمكن إعطاء فيتامين K1 بمقدار ١٠ملغ فموياً.

رابعاً- التخثر المنتشر داخل الأوعية disseminated intravascular coagulation (DIC):

متلازمة نزفية يحدث فيها تخثر منتشر داخل الأوعية يؤدي إلى خلل في الإرقاء، وتنجم عن استهلاك عوامل التخثر والصفيحات في عملية التخثر.

تعرقل هذه المتلازمة الكثير من الحالات السريرية، ويكون التخثر المنتشر حاداً عادة وقد يكون تحت الحاد أو مزمناً.

الأسباب:

١- الحاد:

أ- الحوادث الولادية: انفصال المشيمة الباكر، وصمة السائل الأمنيوسي، والإجهاض.

ب- الجراحة ولاسيما جراحة القلب والرئة.

ج- ارتكاس نقل الدم الانحلالي.

د- الخمج الدموي ولاسيما بسلبيات الغرام والمكورات السحائية.

هـ- الصمة الرئوية.

و- عضة الأفعى.

ز- ارتكاسات فرط الحساسية.

ح- ضربة الحرارة.

٢- تحت الحاد أو المزمن:

أ- السرطان الغدي المنتشر أو الموضع.

ب- ابيضاض الدم الحاد بالسليفات M 3.

ج- موت الجنين داخل الرحم.

د- فرفرية نقص الصفيحات الخثرية TTP.

هـ- الفرفرية الصاعقة fulminant.

و- الورم الوعائي.

الفيزيولوجيا المرضية: يحدث التخثر المنتشر داخل الأوعية **بسبب:**

١- دخول عوامل نسيجية للدوران تحرض عملية التخثر.

٢- أذية شديدة في البطانة الوعائية.

الموجودات السريرية:

١- **DIC الحاد:** كثيراً ما يكون السبب واضحاً، ويكون المريض بحالة صدمة. النزوف بأشكالها المختلفة هي العرض الرئيس للإصابة (الحبرات، الكدمات، النزوف حول القثاطر الوريدية، الرعاف، النزوف الهضمية والبولية والرئوية).

وتشاهد النزوف المزعجة حول المفجرات وفي الأجواف المصلية عند الذين تعرضوا لعمل جراحي. أما المظاهر الخثرية التي تنجم عن انسداد الأوعية بالفيبرين والصفيحات فقد تتناول أي عضو في الجسم ولاسيما الجلد والدماغ والكليتين.

٢- **DIC المزمن:** تشاهد الكدمات المحيطية في الأطراف من دون حبرات وقد تدوم أسابيع أو أشهراً، ونزوف من المخاطيات على نحو متقطع (رعاف) وقد يشاهد التهاب وريد خثري في مناطق غير مألوفة وانسدادات وعائية (قصور وظيفة الكلية، متلازمات عصبية عابرة) وخثرات دماغية متكررة مع نزوف خفيفة.

التشخيص المخبري:

تعد الفحوص التالية حجر الزاوية في تشخيص الـ DIC:

الفيبرينوجين في المصل، PTT، زمن البروترومبين، تعداد الصفيحات، منتجات تدرك الفيبرين fibrin degeneration products (FDP). نواتج تدرك الفيبرينوجين.

وفحص اللطاخة الدموية المحيطية مهم لأنه يكشف وجود كريات حمر مجزأة في ٥٠٪ من الحالات، كما أن نقص الصفيحات يعد علامة باكرة وثابتة في الـ DIC ويصعب تأكيد التشخيص بوجود تعداد صفيحات طبيعي.

يكون تعداد الصفيحات بحدود ٥٠-١٠٠ ألف/ملم مكعب وقد يكون أقل من ذلك بكثير، كما يتطاول الـ PTT، وزمن البروترومبين في الـ DIC الحاد وعلى نحو مبكر. وفي الـ DIC المزمن قد يبقى الـ PTT طبيعياً.

ينقص الفيبرينوجين والعامل الخامس والعامل الثالث عشر نقصاً واضحاً وقد ينقص العامل العاشر أيضاً.

تشاهد نواتج تدرك الفيبرينوجين FDP نتيجة مباشرة لتأثير الترومبين في الفيبرينوجين.

هنالك حالتان يحدث فيهما اضطرابات مخبرية تشبه الـ DIC وهما:

- المرض الكبدي الحاد.
- انحلال الليفين المرضي وهو نادر.

ويجب تذكر أن FDP قد ترتفع في الصمة الرئوية والقصور الكلوي المزمن. كما أن نقص الصفيحات قد يشاهد لدى المعالجين بالهيبارين أو بعد جلسات الغسيل الكلوي.

المعالجة:

توجه المعالجة إلى المرض المسبب وإلى المحافظة على حجم كتلة الدم وتروية الأنسجة ثم تعويض عناصر الدم الناقصة، والهدف الأساسي منها هو إصلاح الفينرنيوجين. وأفضل ما يكون ذلك بإعطاء الرسابات القرية cryoprecipitate التي يجب أن تعطى بكمية كافية لرفع نسبة الفيبرينوجين في البلازما إلى ١٥٠ملغ/١٠٠مل على الأقل. تعطى الرسابة القرية بمقدار ٣-٤وحدات/١٠كغ من وزن المريض وتعطى البلازما الطازجة المجمدة بمقدار ١٠-١٥مل/كغ.

قد يساعد نقل الصفيحات بعض المرضى المصابين بنقص صفيحات شديد، كما أن معالجة الصدمة ضرورية لكل المصابين بالـ DIC. ويجب نقل الدم الكامل أو الكريات الحمر فقط سريعاً حين وجود استطباب لذلك.

تفضل المعالجة بالهيبارين لدى مرضى الـ DIC المزمن ولكنه لا يغير من الإنذار لأن ذلك يتعلق بالمرض المسبب، وهو يقلل من شدة النزف ومن الصمات الخثرية ويحسن من نتائج الاضطرابات المخبرية.

موجودات خاصة في أشكال مختلفة من الـ DIC:

١- **انفصال المشيمة الباكر abruptio placentae:** يحدث الـ DIC في ٤٠٪ من هذه الحالات وتحدث الصدمة بسرعة، وتفريغ الرحم هو الخطوة العلاجية الأهم. يعد نقل الصفيحات والرسابات القرية والبلازما الطازجة ضرورياً إذا كان الخلل التخثري شديداً أو استمر فترة أطول مما هو مألوف.

٢- **موت محصول الحمل intrauterine fetal death:** لا تشاهد الاضطرابات المخبرية إلا إذا بقي الجنين الميت في

الرحم مدة ٣-٥ أسابيع فترتفع الـ FDP وتنقص الصفيحات والفيبرينوجين ونادراً ما يأخذ الـ DIC الشكل الحاد ولا يكون النزف جدياً.

٣- الصمة الأمنيوسية amniotic fluid embolism: قد يحدث الـ DIC مع نزف شديد في ساعة إلى ساعتين، ويرافق هذه المتلازمة انحلال الليفين ومولد الليفين. يسيطر على الصورة السريرية نقص الأكسجة وانسداد الأوعية الرئوية. والصمة الأمنيوسية مميتة في أغلب الحالات.

٤- الأخماج النسائية: تكون المرأة الحامل معرضة لـ DIC بأشكاله المختلفة إذا أصيبت بأخماج نسائية، وتسيطر الصدمة والقصور الكلوي الحاد على الصورة السريرية.

٥- الإنتان الدموي: يؤدي الـ DIC المرافق للأخماج إلى نزوف تشاهد بالصورة السريرية نفسها. ولا يكون التشخيص صعباً عادة. يجب أن يوجه العلاج للخمج المسبب للصدمة المرافقة.

٦- الفرفرية الصاعقة purpura fulminans: تشاهد التظاهرات النزفية للفرفرية الصاعقة بعد عدة أيام من خمج حاد كالأخماج التنفسية بالفيروسات أو الحمى القرمزية، وأكثر ما تشاهد في الأطفال وعلى نحو أقل في الكهول. تتظاهر بكدمات في الأطراف السفلية والأليتين وتكون متناظرة وتتطور إلى نخرة، وقد يرافقها حرارة وتعرق، والأذيات الحشوية نادرة.

نسبة الوفيات نحو ١٨٪، المعالجة بالهيبارين مفيدة ويفضل الاستمرار بالعلاج بجرعات مخففة من ٢-٣ أسابيع خوفاً من حدوث النكس بعد إيقاف الهيبارين.

٧- السرطانة الغدية carcinoma: تختلف الصورة السريرية للمرضى المصابين بالـ DIC المرافق للسرطانات الغدية، وهي تجمع ما بين النزف وظاهرة الصمة الخثرية ومن ضمنها الصمة الشريانية ويختفي الـ DIC بعد معالجة الورم السرطاني.

خامساً- انحلال مولد الليفين fibrinogenolysis:

يحدث انحلال الليفين ثانوياً لـ DIC في حالات كثيرة، ويعد استجابة فيزيولوجية لنقص الأكسجة والصدمة أو الكرب في حالات أخرى، وهو لا يؤدي إلى حدوث نزوف تلقائية ولكن انحلال سدادات الليفين الساكنة وظيفياً قد يحرض حدوث نزف موجود سابقاً لأسباب أخرى.

يحدث انحلال الليفين بصفة مضاعفة لاضطرابات مختلفة مثل المرض الكبدي الشديد وهو الأكثر شيوعاً أو لدى المصابين بالتنشؤات المنتشرة وبعد العمليات الكبيرة ولا سيما عمليات الكبد والرئة. الآلية تشبه الآلية التي تؤدي إلى حدوث الـ DIC (دخول خلاصات النسج للدوران)، وبالآلية نفسها يفسر حدوث انحلال مولد الليفين بعد العمليات الكبيرة.

وقد يحدث انحلال الليفين بعد المعالجة بحالات الخثرة.

الموجودات السريرية والتشخيص المخبري:

تشبه الصورة السريرية ما يشاهد في الـ DIC في معظم الحالات. تتطاول الـ PTT وزمن البروترومبين وزمن الترومبين بسبب التأثير المضاد للتخثر لـ FDP. يكون العامل الخامس V والعامل الثامن VIIIC ناقصاً، وقد ينقص العامل XIII عند بعض المرضى.

المعالجة:

تفيد العوامل المضادة لانحلال الليفين في المعالجة، ولكن هذه الأدوية محظورة في الـ DIC. يعد الابسيلوك امينو كابروئيك اسيد (كابرول) EACA والعوامل الأخرى المشابهة نوعية ومثبطات قوية لانحلال الليفين ومولد الليفين. يعطى EACA بمقدار ٠,١ غ/كغ كل ٦ ساعات تسريباً وريدياً في النزوف الشديدة.

سادساً- مثبطات التخثر المرضية pathologic inhibitors of coagulation:

وتعرف بالمكونات الدموية الداخلية غير الطبيعية التي تمنع تخثر الدم، ومعظم هذه المثبطات أجسام ضدية تعمل في أي مرحلة من مراحل التخثر.

أضداد عوامل التخثر:

تعمل الأجسام الضدية لعوامل التخثر بصفة مثبطات نوعية لعامل واحد من العوامل وهي تؤدي إلى صورة مخبرية وسريرية تماثل الصورة التي تشاهد في اضطرابات التخثر الوراثية من جوانب عديدة.

١- أضداد العامل الثامن:

لوحظ وجود الأجسام الضدية للعامل الثامن بنسبة ٥-٢١٪ من المرضى المصابين بالناعور A وهم من المرضى المصابين بشدة.

قد تظهر الأجسام الضدية للعامل الثامن عفوياً مرافقة بعض الأمراض الخمجية المزمنة مثل التهاب المفاصل نظير الرثياني والذئبة الحمامية الجهازية والتهاب القولون القرحي، وقد تظهر لدى كبار السن من دون سبب واضح، وفي حالات أقل مصادفة قد تشاهد الأجسام الضدية في فترة النفاس أو مرافقة للارتكاسات الدوائية.

الفيزيولوجيا المرضية: إن ظهور الأجسام الضدية لدى

المصابين بالناعور A ذو علاقة على نحو ما بإعطاء ركازات العامل الثامن ولكن الآلية المناعية غير واضحة ولا توجد علاقة بين ظهور الأجسام الضدية وكمية العامل الثامن المعطاة للمريض أو مستوى العامل.

الموجودات السريرية والمخبرية: تشبه التظاهرات النزفية ما يشاهد في المصابين بالناعور A وقد تكون شديدة.

وربما توضح هذه المثبطات الحوادث التي تذكر عن إصابة الأنثى بالناعور. قد تحدث نزوف شديدة حين ظهور أجسام ضدية لدى المصابين بدرجة متوسطة من الناعور ويصبح المريض معنداً على معالجة الإعاضة وقد يكون لذلك نتائج مميتة.

تشبه الموجودات المخبرية ما يشاهد لدى مرضى الناعور A. ويكون العامل الثامن معدوماً في المتأثرين بشدة (عادة بحدود ١٠٪ أو أكثر).

تعتمد الفحوص على إجراء الـ PTT وزمن التخثر، وهنالك وحدات قياسية للمثبطات (وحدة Bethesda - وحدة Oxford).

المعالجة: إعطاء العامل الثامن بالجرعات العادية غير فعال، وقد توقف الكميات الكبيرة من العامل الثامن (٢٠٠٠٠- ٢٠٠٠٠٠ وحدة) النزف في بعض المرضى وتخفق في آخرين. ويمكن أن يعطى المرضى الذين لا يستجيبون للعامل الثامن الإنساني العامل الثامن غير الإنساني تسريباً بطيئاً مع إعطاء ركازات عوامل التخثر التي تعتمد على Vit K. وقد يفيد العامل الثامن البقري أو الخنزيري لأنه أقل تفاعلاً مع الأجسام الضدية. وقد أوصي بإعطاء جرعات عالية من العامل التاسع ٣٠-٥٠ وحدة/كغ كل ١٢-٢٤ ساعة. كما أثبت إعطاء العامل السابع المفعل فعاليته.

هنالك محاولات للتخفيف من تشكل الأجسام الضدية للعامل الثامن وقد تفاوتت درجات نجاحها. وقد ظهر بعض التحسن في ٥٠٪ من المرضى بإعطاء الستيروئيدات القشرية مثل البريدنيزولون بمقدار ١- ١,٥ ملغ/كغ فترة طويلة، كما لوحظ بعض الاستجابة بعد إعطاء مثبطات المناعة مثل السيكلوفوسفاميد بمقدار ٢-٣ ملغ/كغ يومياً وحده أو مع البريدنيزلون إذ توقف النزف وتراجع العيار titre ولكن التثبيط الكامل للأضداد أمر نادر. كما أدى إعطاء جرعات عالية من العامل الثامن مع مثبطات المناعة إلى نتائج مشجعة، وقد أوصي بتبديل الدم وفصل البلازما في بعض الحالات.

والشفاء التلقائي ممكن في بعض الحالات ولاسيما إذا ظهرت الأجسام الضدية بعد المعالجة بالبنسلين أو خلال فترة النفاس.

٢- الأضداد الأخرى لعوامل التخثر:

وجدت مثبطات العامل التاسع لدى ٥٪ من المصابين بالناعور B ونادراً في أشخاص عاديين.

كذلك شوهدت مثبطات للعامل الخامس عند أناس عاديين وهي بخلاف مثبطات العوامل الأخرى نادراً ما تؤدي إلى نزوف جدية وتختفي تلقائياً في معظم الحالات، ويعد نقل الصفيحات أكثر فعالية من نقل البلازما في النزوف الشديدة.

لوحظ وجود مثبطات لعامل فون ويلبراند عند مرضى عاديين لا سوابق لديهم وبعد نقل الدم لمرضى مصابين بداء فون ويلبراند. وقد لوحظ وجود مثبطات للعامل XIII بعد نقل الدم لمرضى مصابين بعوز خلقي في هذا العامل. كما وصفت مثبطات نوعية للعامل XI والعامل XII في الذئبة الحمامية الجهازية في معظم الأحيان.

٣- أضداد الفوسفولبيد:

تشاهد أضداد الفوسفولبيد في سياق أحد أمراض المناعة الذاتية ولاسيما الذئبة الحمامية، أو توجد بشكل متفرد، ويرافقها سريرياً واحد أو أكثر من المظاهر التالية:

أ- خثرات شريانية أو وريدية راجعة recurrent.

ب- قلة الصفيحات الدموية.

ج- إجهاضات تلقائية متكررة.

ويطلق على هذه التظاهرات اسم متلازمة أضداد الفوسفولبيد التي قد تكون ثانوية (أي مرافقة لمظاهر الذئبة الحمامية أو غيرها من أمراض المناعة الذاتية) أو أولية حين تكون منفردة. سريرياً: تتميز متلازمة أضداد الفوسفولبيد الأولية بحدوث الإجهاض التلقائي المتكرر والصمات الخثرية الوريدية أو الشريانية أو كليهما. وقد تتطور الحالة إلى ذئبة حمامية أو اضطرابات أخرى.

وأكثر الأماكن شيوعاً لحدوث الخثرات هي أوردة الطرف السفلي العميقة والأوردة الكبدية والجيوب الدماغية والشرايين المساريقية، وقد تشاهد الخثرات الإكليلة عند صغار السن. وينجم النزف حين حدوثه عن قلة الصفيحات أو سوء وظيفتها أو نقص البروترومبين.

ومن الجدير بالذكر أن أضداد الفوسفولبيد تشاهد في ١٠٪ من المرضى المصابين بحوادث صمية خثرية.

مخبرياً: يوجد عدة أنواع من أضداد الفوسفولبيد أهمها:

أ- أضداد الكارديوليبين cardiolipin.

ب- أضداد تخثر الذئبة lupus anticoagulant التي يمكن معايرتها مخبرياً. ومن الاضطرابات المخبرية الأخرى قلة الصفيحات الدموية وتطاول زمن الترومبوبلاستين الجزئي P.T.T وتطاول معتدل في زمن البروترومبين.

يعتمد تشخيص هذه المتلازمة على اجتماع واحد أو أكثر من المظاهر السريرية الأساسية آنفة الذكر مع ايجابية أضداد الكارديوليبين أو أضداد تخثر الذئبة.

المعالجة: تقلل الستيروئيدات القشرية من الاضطرابات التخثرية ونقص الصفيحات، كما أن مثبطات المناعة تبدو فعالة في العديد من المرضى.

٤- مثبطات أخرى للتخثر:

لوحظ وجود مثبطات تخثر في بعض الأمراض مثل ورم النقي المتعدد، وعزي ذلك إلى وجود الباربروتين paraprotein الذي يعمل بصفة مضاد ترومبين antithrombin، كذلك عُزل مثبط تخثر من الكريات البيض في الابيضاض النقوي المزمن.

سابعاً- اضطرابات التخثر من نقل الدم الكتلي:

شوهد نقص متوسط الشدة في العامل الخامس والثامن واضطرابات خفيفة في الـ PTT وزمن البروترومبين والترومبين بعد نقل الدم الكتلي. وإن نقص الصفيحات وسوء وظيفتها من أكثر العوامل التي تؤدي إلى حدوث النزوف. وقد تؤدي الصدمة - التي تحدث بعد نقل الدم البارد أو الدم بدرجة حموضة pH غير عادية وانسداد الأوعية الرئوية الدقيقة بتجمعات الصفيحات - إلى هذه المشكلة.

١- النزف المرافق لفصل البلازما التبديلي:

تؤدي التبدلات التي تحدث في الصفيحات وعوامل التخثر في الدوران خارج الأوعية إلى حدوث نزوف قليلة الأهمية ولكنها - بوجود سبب إضافي إلى اضطراب الإرقاء كقصور الوظيفة القلبية الرئوية أو الكبدية - قد تؤدي بسرعة إلى إخفاق في عملية الإرقاء وغالباً ما يضطر إلى إعطاء كميات كبيرة من البلازما الطازجة المجمدة وركازات عوامل التخثر ونقل الصفيحات إذا كانت قليلة العدد.

٢- العوز المكتسب لأحد عوامل التخثر:

قد يشاهد عوز أحد عوامل التخثر في بعض الأمراض المكتسبة مثل عوز العامل العاشر في الداء النشواني لأنه يرتبط بألياف الأميلوئيد تحت البطانة الوعائية.

ولوحظ وجود نقص البروترومبين والعامل التاسع والعامل XII، والبلاسمينوجين والـ antithrombin III في بعض المرضى المصابين بالمتلازمة الكلائية، وقد يكون ذلك بسبب خسارة البروتين الكبيرة في البول.

كما لوحظ وجود نقص العامل التاسع في عدد من المصابين بداء غوشيه، ونقص العامل الثاني عشر والثالث عشر في المصابين بالابيضاض النقوي المزمن ومختلف الابيضاضات الحادة.

حالات فرط الخثار

عبير قدار

أولاً- الاضطرابات الخثارية الوراثية:

ينتظم التخثر على نحو دقيق بفعل العديد من المثبطات التي تحد من نشوء الترومبين وتشكل الفيبرين، ومن قِبَل الجهاز الحال للفيبرين الذي يزيل الخثرات الفيبرينية على نحو فعّال (الشكل ١ و٢).

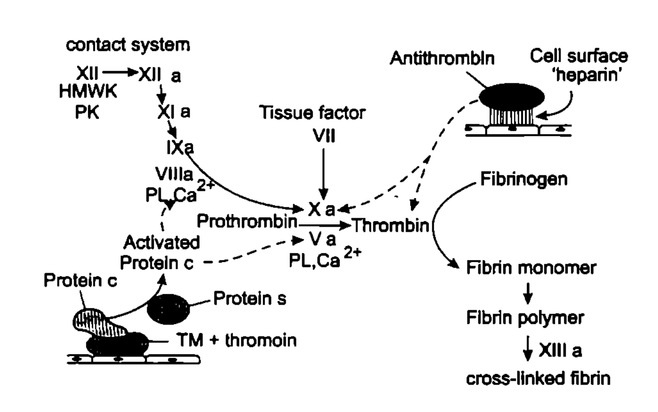
ويؤدي نقص مثبطات التخثر الطبيعية الوراثي (مثل الانتي ترومبين - البروتين C - البروتين S) أو العيب في الجهاز حال الفيبرين إلى تشكل الخثار عند المرضى، كما تؤهب لذلك بعض حالات عسر تصنع الفيبرين (الجدول رقم ١).

وتشكل طفرة مورثة العامل الخامس (عامل لايدن Factor V Leiden) ٢٥٪ من حالات فرط الخثار الوراثية، ويتحول هنا الأرجنين في الموضع ٥٠٦ إلى غلوتامين على نحو يصبح معه الجزيء مقاوماً للتحطم بوساطة البروتين C المفعّل.

ويورث خلل الانتي ترومبين والبروتين C والبروتين S بصفة صبغية جسدية سائدة، ولذلك يزيد عامل الخطورة لحدوث الخثرات في الأشخاص متخالفي الأمشاج الذين لديهم نقص ٥٠٪ في تركيز هذا المركب أو خليط من الجزيئات الطبيعية والطافرة. وتظهر في هؤلاء المرضى تظاهرات سريرية متماثلة: قصة عائلية واضحة للخثار، قصة حوادث خثارية وريدية متكررة، وظهور الأعراض في بداية العشرينيات. وكل مريض ترى فيه هذه الأمور يجب أن تختبر فيه الاضطرابات النوعية.

١- عوز الانتي ترومبين:

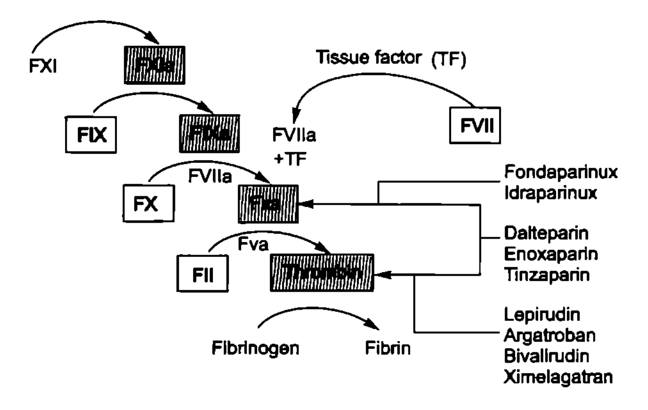
يشكل الانتي ترومبين معقداً مع عوامل التخثر المفعّلة ويثبط فعاليتها الحيوية. يتم تفعيل هذه العملية بوساطة الجزيئات المشابهة للهيبارين في جدران الأوعية أو على الخلايا البطانية. تحتوي البلازما ٥ -١٥ملغ/لتر من الانتي ترومبين III.



الشكل (١) مخطط لتفاعلات التخثر المهمة سريرياً. يشار إلى العوامل غير المفعّلة أو طلائع البروتينات بالأرقام الرومانية وإلى العوامل المفعّلة بإضافة الحرف "a".

الاختصارات: high molecular weight kininogen (HMWK): الكينينوجين عالي الوزن الجزيئي، prekallikrein (PK): طليعة كاليكرئين، phospholipid (PL): فوسفوليبيد، thrombomodulin (TM): ترومبوموديولين، Ca^{2++}: الكلسيوم.

هناك طريقان للتفعيل: الطريق الداخلي والطريق الخارجي: يندمج الطريقان في مرحلة تفعيل العامل العاشر ويؤديان إلى نشوء الترومبين الذي يحوّل الفيبرينوجين إلى فيبرين، ويتم تنظيم هذه التفاعلات بوساطة كل من الانتي ترومبين (الذي يشكل معقدات مع كل عوامل التخثر الحاوية على serine protease ما عدا العامل السابع) والبروتين C والبروتين S اللذين يثبطان تفعيل العاملين الخامس والثامن.



الشكل (٢) يتم تقسيم تفاعلات التخثر الكبرى ورسمها بشكل مخطط لتأكيد التشابه بينها.

تعتمد كل التفاعلات على تشكيل معقدات إنزيمات وعوامل مرتبطة بالسطح.

PK: طليعة كاليكرئين، K: كاليكرئين، TF: العامل النسجي، Ca^{2++}: الكلسيوم، (HMWK): الكينينوجين عالي الوزن الجزيئي، prothrombin (PT): بروترومبين، thrombin(Thr): الترومبين.

ومن المصطلح عليه تسمية باقي عوامل التخثر بالأرقام الرومانية مع إضافة الحرف "a" للإشارة إلى الحالة المفعّلة لهذه العوامل. يتم استخدام الرمز ? للإشارة إلى المنطقة التي تحوي حمض γ كاربوكسي غلوتاميك من العوامل: PT، Xa، X، IX، VII التي ترتبط الكلسيوم والفوسفوليبيد.

ويستخدم التظليل للإشارة إلى البروتينات التي تلتصق بالسطح بوساطة التفاعلات المحبة للماء.

اضطرابات التخثر
١- الوراثية:
أ- خلل في تثبيط عوامل التخثر:
• العامل الخامس لايدن (المقاوم للتثبيط بوساطة البروتين C المفعّل)
• عوز الانتي ترومبين III
• عوز بروتين C
• عوز بروتين S
• طفرة البروترومبين (G20210A)
ب- نقص انحلال الخثرة:
• عسر تصنّع الفيبرينوجين
• عوز البلاسمينوجين
• عوز مفعّل البلاسمينوجين
• زيادة مثبّط مفعّل البلاسمينوجين
ج- آليات غير محددة:
بيلة الهوموسيستين (أذية بطانية)
٢- المكتسبة:
أ- أمراض أو متلازمات:
• مضادات التخثر الذأبية/ متلازمة أضداد الفوسفوليبيد
• الخباثات
• الأمراض النقوية التكاثرية myeloproliferative
• فرفرية نقص الصفيحات الخثارية
• المعالجة بالإستروجين
• فرط الشحوم
• الداء السكري
• فرط اللزوجة
• المتلازمة الكلائية (النفروزية)
• قصور القلب الاحتقاني
• بيلة الخضاب الاشتدادية الليلية
ب- حالات فيزيولوجية:
• الحمل (ولاسيما ما بعد الولادة)
• البدانة
• ملازمة السرير
• العمر المتقدم
الجدول (١)

يزيد نقص مستوى الانتي ترومبين نقصاً طفيفاً عن المستوى الطبيعي من خطورة حدوث الخثار.

والخلل الأكثر شيوعاً (١/٢٠٠٠ شخص) هو عوز الانتي ترومبين الخفيف (متخالف الأمشاج). ومن الممكن علاج المصابين بعوز الانتي ترومبين - الذين لديهم خثار أو صمة - بالهيبارين الوريدي مادامت كمية الأنتي ترومبين الطبيعي كافية للعمل بصفة تميم للهيبارين heparin cofactor.

بعد حدوث الحادث الخثاري الصمي الأول يجب وضع المريض على مضادات التخثر الفموية مدى الحياة لمنع تكرر الخثارات. ويجب دراسة العائلة حين الكشف عن مريض لديه عوز أنتي ترومبين III إذ قد يكون نصف أعضاء العائلة مصاباً. والأشخاص غير العرضيين وفيهم عوز أنتي ترومبين III يجب أن يتلقوا علاجاً تمييعياً وقائياً بالهيبارين أو بإعطاء البلازما لرفع مستوى أنتي ترومبين III قبل المداخلة الطبية أو الجراحية التي قد تزيد من خطر الخثار.

ولا ينصح بالعلاج المستمر بالمميعات الفموية ما لم يحدث خثار في الشخص المصاب بعوز AT III.

٢- عوز البروتين C و S:

يرتبط البروتين C وهو بروتين كبدي معتمد على الفيتامين K بالترومبوموديولين thrombomodulin (بروتين على سطح الخلايا البطانية) ويتحول إلى بروتياز فعال بوساطة الترومبين. يؤدي البروتين C المفعّل بالاتحاد مع البروتين S إلى انحلال العاملين الخامس المفعّل Va والثامن المفعّل VIIIa مما يوقف تشكيل الفيبرين، كذلك قد يحث البروتين C المفعّل انحلال الفيبرين ويسرع انحلال الخثرة.

يورث عوز البروتين C والبروتين S صفة جسمية قاهرة ويسبب عوز كلا العاملين متلازمة مماثلة من خثار وريدي متكرر مع صمة رئوية. كذلك وجد خلل في وظيفة هذه الجزيئات عند بعض المرضى المصابين بالخثار. ويحدث في حالات نادرة في المرضى المصابين بعوز بروتين C متماثل الأمشاج خثار داخل الأوعية صاعق حين الولادة يتطلب تشخيصاً وعلاجاً سريعين.

إن الربط بين مستوى البروتين C والبروتين S وخطر حدوث الخثار ليس دقيقاً كما في عوز AT III. فقد وجد عوز بروتين C في أشخاص لاعرضيين. ولوحظ في بعض الدراسات المجراة على عائلات لديها عوز بروتين C أن مستوى هذا البروتين في بعض الأشخاص اللاعرضيين قد يكون مماثلاً أو أقل مما هو في الأقارب الذين حدثت لديهم خثارات متكررة، ومن المحتمل أن يكون هناك عامل آخر مشارك لم

يكشف بعد عند الأشخاص العرضيين. وأخيراً لما كان جزء من البروتين S مرتبطاً بالبروتين الرابط للمتممة C4b - ما يعني أنه غير متوافر للتفاعلات الخثارية - يجب قياس مستوى البروتين S الحر والكلي أو المرتبط بالبروتين الرابط للمتممة C4b ليكون الحكم دقيقاً.

يجب أن يعالج المرضى - متخالفوا الأمشاج لعوز البروتين C أو S الذين يصابون بالخثار - بالهيبارين أولاً ثم وضعهم على المميعات الفموية. وهناك **مشكلتان في استخدام الوارفارين في هؤلاء المرضى:**

الأولى: يؤدي الوارفارين - وهو مضاد للفيتامين K - إلى خفض مستويات العوامل الخثارية X، IX، VII، II وينقص كذلك تركيز البروتين C وبروتين S على نحو يبطل التأثير المضاد للخثار المرغوب.

الثانية: يحتاج المرضى المصابون بعوز بروتين C متماثل الأمشاج إلى نقل بلازما على نحو دوري أكثرمما يحتاجون إلى المميعات الفموية من أجل منع التخثر المتكرر داخل الأوعية والجلطات.

٣- المقاومة للبروتين C المفعّل وطفرة العامل الخامس Leiden V:

شوهد لدى بعض المرضى المصابين بخثار متكرر أو عائلي أن إضافة البروتين C المفعّل إلى البلازما لم يؤدّ إلى تطاول PTT. ووجدت فيهم طفرة متماثلة يتحول فيها الأرجنين في الموضع ٥٠٦ للعامل الخامس إلى غلوتامين. ويؤدي استبدال هذا الحمض الأميني إلى إلغاء الموقع الذي يشطر فيه البروتين C العامل الخامس المفعّل والذي يؤدي إلى زيادة التأثير الخثاري للعامل الخامس المفعل. وإن نحو ٣٪ من الناس هم متخالفوا الأمشاج لهذه الطفرة. وتغيب هذه الطفرة في بعض الجماعات مثل الآسيويين، والأمريكيين الأفارقة، والأمريكيين الأصليين، وتشاهد في ٢٥٪ من المرضى الذين لديهم التهاب وريد خثري متكرر أو صمة رئوية. تزيد الطفرة متخالفة الأمشاج من خطر الخثار لدى الشخص خلال حياته بقدر سبعة أمثال، ويزداد الخطر مع تقدم العمر. أما الطفرة متماثلة الأمشاج فتؤدي إلى زيادة خطر الخثار عشرين مثلاً. يزيد خطر الخثار حتى ١٥ مثلاً حين اجتماع طفرة العامل الخامس متخالفة الأمشاج وتناول حبوب منع الحمل الفموية أو مع الحمل.

٤- طفرة جين البروترومبين:

تؤهب طفرة جين البروترومبين (تحويل G إلى A في الموضع 20210 ←G20210A) لحدوث خثار وريدي وصمات.

الخلل	شرياني	وريدي
طفرة العامل R506Q Leiden V	-	+
طفرة البروترومبين G20210A	-	+
أنتي ترومبين AT III	-	+
بروتين C	-	+
بروتين S	-	+
الهوموسيستين	+	+
أضداد الفوسفوليبيد*	+	+

*** أضداد الكارديوليبين - مضادات التخثر الذابية.**

الجدول (٢) العلاقة بين خلل الخثار وموقع الخثار

تشكل الطفرة متخالفة الأمشاج نحو ١٨٪ من الحالات مع قصة عائلية لخثار وريدي، و٦٪ من المصابين بالتهاب وريد خثري لأول مرة.

تؤدي وراثة العديد من الطفرات إلى زيادة خطر الخثار، وتبدو في الجدول (رقم ٢) العلاقة بين الطفرات المعروفة ونمط الخثار، ويظهر الجدول (رقم ٣) المرضى المصابين بالتهاب وريد خثري الطفرة المعروفة.

المعالجة: يجب معايرة كل من AT III، وبروتين C، وبروتين S، والعامل الخامس لايدن Leiden V في كل المرضى تحت الثلاثين من العمر المصابين بخثار وريدي من دون عامل مؤهب واضح، أو حين وجود قصة عائلية واضحة، أو من لديهم أكثر من خثار واحد.

الخلل	الانتشار٪
العامل R506Q V (Arg 506Gln)	١٢ - ٤٠
الهوموسيستين	١٠ - ٢٠
البروترومبين G20210A	٦ - ١٨
عوز AT III، بروتين C، وبروتين S	٥ - ١٥
متلازمة أضداد الفوسفوليبيد	١٠ - ٢٠

الجدول (٣) انتشار العيوب الخثارية في المرضى الذين لديهم خثارات وريدية.

توصيات معالجة المرضى المصابين بخلل مؤهب للخثار الوراثي ما تزال قيد التطوير. ويجب معالجة كل المرضى في البدء بالهيبارين إما بالجرعة المعروفة وإما بجرعات منخفضة تتبعها معالجة بالمميعات الفموية (الوارفارين) مدة ٣ أشهر. يؤدي هذا النظام إلى شفاء كامل وإعادة تبطين الوعاء المتخثر وينقص من عودة الخثار في السرير الوعائي المتأذي. أما إعطاء المميعات فترة طويلة (ربما مدى الحياة) فلم يتفق عليه بعد. وتعتمد المحاكمة على تحديد نسبة الخطر إلى الفائدة. أما المصابون بنقص AT III وحدث لديهم خثار فمن المحتمل عودة إصابتهم بالخثار ولذلك يجب معالجتهم بالمميعات مدى الحياة.

أما المصابون بعوز بروتين C أو S أو متخالفوا الأمشاج لطفرة العامل الخامس لايدن Leiden V أو طفرة البروترومبين G20210A فاحتمال تكرر الخثار لديهم أقل، لذلك يجب تأجيل المعالجة طويلة الأمد بالمميعات حتى تكررالخثار. ويجب معالجة المرضى متماثلي الأمشاج لطفرة العامل الخامس فترة طويلة بالمميعات بعد الخثار الأول، ومعالجة كل المرضى معالجة معيضة أو إعطاء الهيبارين وقائياً خلال الجراحة وبعد الرضوض.

يجب تجنب استعمال مانعات الحمل الفموية في حاملات هذه الطفرة. كما يجب تقصي أقارب المرضى غير العرضيين كافة الذين لديهم طفرة العامل الخامس لمعرفة ما إذا كانوا يحملونها، لتقدم لهم عندئذٍ الوقاية المناسبة لكنهم لا يعالجون بالمميعات حتى يصبحوا عرضيين. وحين عدم وجود عامل خلقي يؤهب للخثار قد يشيرالتهاب الوريد الخثري المتكرر أو الهاجر إلى وجود خباثة.

٥- عسر تصنع الفيبرينوجين وخلل انحلال الفيبرين:

قد يكون سببَ الخثار الوريدي المتكرر والصمات خللٌ عائلي في الفيبرينوجين أو البلاسمينوجين أو نقص في اصطناع أو تحرير مفعل البلاسمينوجين النسجي tissue plasminogen activator (tPA). في حين أن معظم حالات عسر تصنع الفيبرينوجين تسبب النزف، هناك حالات عديدة مختلفة تتحرر فيها ببتيدات الفيبرين سريعاً مع حوادث صمية خثارية متكررة. وهؤلاء المرضى الذين لديهم بلاسمينوجين غير طبيعي مقاوم للتفعيل بالستربتوكيناز واليوروكيناز عولجوا بنجاح بالهيبارين والمميعات الفموية، ولم يحدد الخلل على نحو تام هل هو في محتوى tPA أو في تحريره.

والمرضى الشباب المصابون باحتشاء قلبي حاد يكون انحلال الفيبرين لديهم ضعيفاً يسبب زيادة مثبط تفعيل البلاسمينوجين plasminogen activating inhibitor (PAI)، وكذلك زيادة مثبط protease serine الذي يرتبط مع tPA ويشتق من خلال البطانة الوعائية.

ثانياً- الاضطرابات الخثارية المكتسبة:

هناك العديد من الأمراض الشائعة التي يرافقها خطر زيادة الخثار (الجدول١)، ويقال إن هؤلاء المرضى لديهم حالات من فرط الخثار أو حالة تأهب للخثار، ويزداد هذا الخطر في الحالات التالية:

١- يؤدي نشوء العامل النسجي الفعّال - في الأنسجة المتأذية أو ناقصة التروية أو في الانتقالات الورمية مع الركودة الوريدية وأذية البطانة الوعائية - إلى تشكل خثرات وريدية، ونادراً شريانية، كما في: القصور القلبي الاحتقاني المزمن، والخباثات الانتقالية، والجراحات الكبرى.

٢- ويؤهب العديد من الأمراض الدموية لحدوث خثارات وريدية وشريانية بآليات عديدة كزيادة لزوجة الدم ووجود خلايا دموية غير طبيعية، من هذه الأمراض: البيلة الليلية الاشتدادية، وفرط الصفيحات الأساسي، وكثرة الحمر الحقيقية.

٣- الأمراض التي تؤدي إلى إصابة خلايا البطانة الوعائية مثل: داء بهجت، وداء كاواساكي، وبيلة الهوموسيستين.

٤- الأدوية ومنها:

- مانعات الحمل الفموية التي تؤدي إلى نقص مستوى AT III.
- الـ L-asparaginase الذي يثبط إنتاج العديد من عوامل التخثر ويؤهب للخثار.
- ويرافق التسريب الوريدي لـ granulocyte-macrophage colony- stimulating factor (GM-CSF) حدوث الخثارات.
- Tamoxifen مضاد لمستقبلات الإستروجين، قد يسبب خثاراً وريدياً لكن الآلية غير واضحة.

٥- الهوموسيستين: يطرح الهوموسيستين في البول مع وجود مستوى عالٍ من الحموض الأمينية في البلازما. ويزيد ارتفاع مستواه في البلازما من خطر الإصابة بالخثار الشرياني أو الوريدي. ويزيد حدوث النشبات الدماغية والآفات الإكليلية في الأشخاص المصابين بمتلازمة بيلة الهوموسيستين الوراثية. وبعض المرضى الذين يصابون بحوادث وعائية في عمر مبكر تشاهد لديهم بيلة هوموسيستين طفيفة يمكن إظهارها باختبار تحمل الميتيونين.

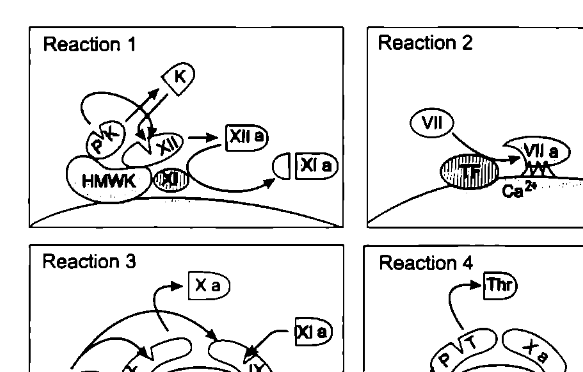
وتظهر الدراسة الوراثية وجود علاقة بين مستويات الهوموسيستين القريبة من الحد الطبيعي والداء الإكليلي. ويؤدي عوز الفيتامين B12 الذي يحدث في ٣٠٪ من الناس الذين تزيد أعمارهم على ٧٠ سنة - إلى زيادة مستوى الهوموسيستين وهو سبب للخثار قابل للعكس.

ثالثاً- المميعات وحالات الفيبرين:

١- المميعات:

تستخدم المميعات لمنع الخثارات ومعالجتها في حالات مرضية وعقب الجراحة. وتم تطوير المميعات ذات الطيف المحدود مثل (ximelagatran، fondaparinux) لتحل محل المميعات واسعة الطيف (مثل الهيبارين والوارفارين). تظهر الأهداف الجزيئية للعوامل المنتقاة في (الشكل ٣) أن الخواص المرغوبة في المميعات هي الإعطاء الفموي وعدم الحاجة إلى مراقبة العلاج.

أ- الهيبارين: يستخرج الهيبارين غير المجزأ unfractionated heparin (UFH) التجاري من رئة البقر أو مخاطية أمعاء الخنزير glycosaminoglycan. وهو يحوي سلسلة من السكاريدات الخماسية ترتبط بالانتي ترومبين antithrombin (AT)، ويؤدي هذا الارتباط بالهيبارين إلى تقوية تأثير الـ AT المميع ما يؤدي إلى تثبيط عوامل الطريق المشترك للخثار: العامل Xa والترومبين. والهيبارين فعال



الشكل (٣) المميعات والجزيئات المستهدفة في التمييع. يستهدف الهيبارين عوامل التخثر الحاوية على serine protease (ملونة بالأحمر الفاتح). يؤثر الوارفارين في عوامل التخثر المعتمدة على الفيتامين K (ملونة بالرمادي الفاتح). العوامل ذات الأساس السكاريدي الخماسي مثل fondaparinux Ëidraparinux مثبطات للعامل العاشر المفعّل.
LMWs تستهدف العامل العاشر المفعّل والترومبين مع تفضيل العامل العاشر المفعّل.
تستهدف مثبطات الترومبين الترومبين مباشرة على نحو انتقائي.

حين يعطى وريدياً أو تحت الجلد، ويزداد عمره النصفي مع زيادة الجرعة.

- **المقاومة الحقيقية للهيبارين:** تتظاهر بعدم كفاية التمييع (عدم تطاولaPTT) وعدم كفاية الاستجابة المضادة للتخثر (الفعالية المضادة للعامل Xa غير كافية)، في حين يعتقد أن جرعة الهيبارين كافية. وهي تنجم عن ارتباط الهيبارين غير النوعي بالكريات البيض في خلايا البطانة الوعائية، أوبروتينات الطور الحاد.
- **المقاومة الظاهرية للهيبارين:** تحدث نتيجة ارتفاع مستوى العامل VIII، إذ يكون aPTT طبيعياً أو قريباً من الطبيعي في حين تظهر الفعالية المضادة للعامل Xa بمستوى فعالية الهيبارين العلاجية. وزيادة جرعة الهيبارين للوصول إلى زمن aPTT المرغوب - من دون قياس مستوى الهيبارين - قد يؤدي إلى نزف صريح. وتدعو هذه المتغيرات إلى مراقبة مخبرية دقيقة حين المعالجة بالهيبارين.

ب- الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي low- molecular weight heparins (LMWH): يشتق LMWH من شطر الهيبارين غير المجزأ كيميائياً أو خمائرياً. يرتبط LMWH بالانتي ترومبين كالهيبارين، ويتميز بتوافره الحيوي وارتباط نوعي محدود، وعمر نصفي غير معتمد على الجرعة مما يمكّن من إعطائه مرة أو مرتين يومياً تحت الجلد بالاعتماد على الوزن ومن دون الحاجة إلى مراقبة مخبرية. يتم طرح LMWH عن طريق الكلية لذلك يجب تجنب إعطائه المتعدد يومياً للمصابين بالقصور الكلوي الشديد (تصفية الكرياتينين < ٣٠ مل/د). وقد ترتفع إنزيمات الكبد حين استخدام LMWH و UFH وهو ارتفاع عكوس.

ترافق LMWH نسبة أقل من قلة الصفيحات المحدثة بالهيبارين (HIT) وتخلخل العظام أقل مما هو في الهيبارين غير المجزأ UFH، لكن تعديله جزئي (⊕٦٠) بوساطة سلفات البروتامين.

ج- مشابهات الهيبارين heparinoids الـ danaparoid: هو غليكوز أمينوغليكان يعمل مميّعاً عن طريق تفعيل تميم الهيبارين heparin cofactor II. وله فعالية مضادة للعاملين AT: Xa وعمر نصفي طويل (٢٤ ساعة)، والاستطباب الأساسي له هو نقص الصفيحات المحدث بالهيبارين HIT.

د- السكاريدات الخماسية pentasaccarides:

(١)- fondaparinux: سكاريد خماسي طبيعي يسبب تثبيطاً انتقائياً غير مباشر يثبط العاملXa ، يعطى تحت الجلد، ولا يتطلب مراقبة مخبرية. تصفية هذا المركب

متأخرة في المصابين بالقصور الكلوي أو المرضى فوق سن ٧٥، والمرضى الذين يقل وزنهم عن ٥٠كغ. يستخدم للوقاية من الخثار في المرضى المصابين بكسر ورك وسيخضعون لجراحة أو استبدال مفصل الورك أو الركبة، وهو أقل ميلاً لإحداث نقص الصفيحات (HIT) مقارنةً بالهيبارين غير المجزأ UFH والهيبارين منخفض الوزن الجزيئي LMWH.

(٢)- idraparinux: سكاريد خماسي، طويل التأثير، عمره النصفي ١٣٠ ساعة، مما يمكّن من إعطائه جرعة واحدة مرة أسبوعياً من أجل الوقاية الأولية أو الثانوية من الحوادث الخثارية الصمية.

هـ- مثبطات الترومبين المباشرة direct thrombin inhibitors (DTI): مع وقف التعرض لكل الهيبارينات وعودة الصفيحات للحد الطبيعي يتعرض ٥٠٪ من المرضى - الذين لديهم نقص صفيحات محدث بالهيبارين معزول ومثبت مصلياً - لخطر حدوث خثار خلال ٣٠ يوماً من تشخيص HIT. إن استمرار الحالة المؤهبة للخثار المترافقة وHIT ووجود الخثرة فيHIT المرافق للخثار يسوغ استخدام مميّع بديل مثل DTI بعد إيقاف الهيبارين.

(١)- lepirudin: هو هيرودين مصنّع (مركب)، مضاد للترومبين قوي وغير قابل للعكس، ولا يوجد أي تشابه بين بنيته وبنية الهيبارين ولا يتصالب مع الهيبارين، عمره النصفي ساعة ونصف، يبطل فعالية الترومبين المرتبط بالخثرة، ولا يمكن مراقبته بقياس aPTT وقد نقص معدل الوفيات والبتر وظهور حادث خثاري جديد إلى أكثر من ٥٠٪ في المصابين بـHIT الذين عولجوا بالـ lepirudin المقارنة بالشاهد. الجرعة المنصوحة في حالة HIT الحادة ٠,٤ ملغ/كغ جرعة أولى ثم ٠,١٥ ملغ/كغ/سا. يجب أن يكونaPTT ١,٥- ٢,٥ مثل الحد الطبيعي.

أكثر المشاكل الناجمة عن استخدام lepirudin هو عدم وجود ترياق antidote له، كما يجب الحذر عند إعطائه للمصابين بالقصور الكلوي.

(٢)- argatroban: مضاد صنعي للترومبين، قابل للعكس، يثبط الترومبين الحر والمرتبط بالفيبرين، يثبط تشكل الفيبرين المتواسط بالترومبين و العامل الخامسFV والعامل السابع FVII والعامل الثالث عشر FXIII، كما يثبط تفعيل الصفيحات. لايتصالب مع الهيبارين، يستقلب في الكبد ويطرح مع الصفراء، عمره النصفي ٤٠ د. من الضروري إنقاص الجرعة حين وجود مرض كبدي.

(٣)- ximelagatran: دواء فموي مثبط للترومبين، يعطى بجرعة ثابتة، لايتطلب المراقبة، ولاتوجد أي تدخلات دوائية أو غذائية معه. يمتص بسرعة ويتحول بسرعة إلى melagatranويطرح بطريق الكلية، وهو فعّال ضد الترومبين الحر والمرتبط بالخثرة، ويعد من الأدوية الواعدة للاستخدام في الوقاية من الحوادث الخثارية الوريدية، والمعالجة المزمنة للرجفان الأذيني ومعالجة الحوادث الخثارية الوريدية الحادة.

و- الوارفارين warfarin: يثبط الإنزيم المرجع للفيتامين K مما يؤدي إلى اصطناع عوامل تخثر منخفضة الوظيفة غير قادرة على الارتباط بالسطح الخلوي لتتواسط تفاعلات التخثر. العمر النصفي للوارفارين في البلازما ٣٦ ساعة، ويتطلب إنقاص نسبة عوامل التخثر المعتمدة على الفيتامين K للمستوى العلاجي (٢٠٪ من الطبيعي) ٤-٥ أيام من المعالجة.

يتأثر العلاج بالوارفارين بالوارد الغذائي من VitK ووظيفة الكبد ووجود أمراض مرافقة وإعطاء أدوية أخرى في الوقت نفسه. تفيد معايرة PT في مراقبة المعالجة بالوارفارين لأن هذه المعايرة تقيس ٣ عوامل مرتبطة بالفيتامين K وهي العوامل: FII - FX - FVII.

ينصح بضبط INR ما بين ٢-٣ في كل حالات التمييع ما عدا الدسامات القلبية الصنعية الآلية (الميكانيكية) والوقاية من الاحتشاء القلبي المتكرر الذي ينصح فيه بإعطاء معالجة بالوارفارين أشد بحيث يكون INR ما بين ٢,٥-٣,٥.

تتضمن **العوامل التي تسهم في حدوث النزف المرافق لاستخدام الوارفارين** ما يلي:

INR > ٣، آفات بنيوية في الجهاز الهضمي، إعطاء مضادات التصاق الصفيحات في الوقت نفسه، ارتفاع الضغط الشرياني، المرض الكلوي، آفة وعائية دماغية.

وغالباً ما يؤدي حدوث النزف الحشوي حين استخدام الوارفارين إلى كشف آفة بنيوية.

يمكن أن يسبب الوارفارين عند النساء الحوامل تشوه الجنين مثل: نقص تصنع الأنف، وترقط المشاش epiphyseal stippling. يكون هذا الخطر خلال الأسابيع ٦- ١٢ من الحمل وقد يعكس تأثير الوارفارين في بروتينات اللحمة العظمية المعتمدة على Vit. K، الأستيوكالسين osteocalcin، لذلك يتجنب معظم الأطباء استخدام الوارفارين في أثناء الحمل.

● **تنخر الجلد** المحدث بالوارفارين مضاعفة مدمرة، يحدث خلال الأسبوع الأول من المعالجة. تبدأ الآفة الجلدية غالباً في أجزاء الجسم الشحمية (الثدي والبطن والفخذ) على

شكل بقع حمامية وتتطور إلى فقاعات يتبعها تنخر جلدي واضح الحدود، وتظهر خزعة الجلد تنخر أوعية الجلد تنخراً معمماً.

● **متلازمة إصبع القدم الأرجوانية:** متلازمة غير شائعة تم وصفها في المرضى المصابين بتصلب وعائي مستبطن وتلقوا الوارفارين، إذ يحدث في هؤلاء المرضى أعراض صمية عصيدية تتضمن نقص تروية إصبع القدم التي تأخذ لوناً أرجوانياً.

٢- الأدوية الحالة للفيبرين fibrinolytic drugs:

معظمها أشكال مركبة من مفعلات البلاسمينوجين الفيزيولوجية (Pas) التي تختلف في العمر النصفي ونوعية الفيبرين والاستخدام السريري الأولي وخطة التسريب الأولية، والارتكاس المناعي.

أ- الستريتوكيناز streptokinase (SK): تشتق من مزارع العقديات β الحالة للدم، وحين ترتبط بالبلاسمينوجين تتحول جزيئات البلاسمينوجين الأخرى إلى بلاسمين، هي غير انتقائية للفيبرين قد تؤدي إلى اضطراب وظيفة الصفيحات، عمرها النصفي نحو ٢٠ دقيقة. تحدث التفاعلات التحسسية في نحو ٦٪ من المرضى، والمرضى الذين تعرضوا سابقاً لـ SK أو لديهم خمج سابق بالعقديات تتشكل لديهم أجسام ضدية بمستوى كافٍ لتعديل فعالية SK.

تم استخدام SK في البداية لعلاج الحوادث الخثارية الصمية الوريدية، واحتشاء القلب، والخثار المرافق للخط الوريدي المركزي.

ب- اليوروكيناز urokinase (UK): تم الحصول على الشكل الطبيعي من مزارع خلايا كلية الجنين الإنساني، أما الشكل المركب فقد تم إنتاجه من مزارع نسج ثدييات غير بشرية، وهي ليست انتقائية للفيبرين، عمرها النصفي نحو ٢٠ دقيقة، تستخدم لعلاج التهاب الوريد الخثري والصمة الرئوية واحتشاء القلب والخثار الشرياني المحيطي والقثاطر المسدودة.

ج- مفعّل البلاسمينوجين النسيجي t-PA: يُظهر مفعّل البلاسمينوجين النسيجي المركب ولعاً للفيبرين ويشكل معه مركباً رباعياً. المضاعفات النزفية مشابهة لما هو في SK وUK، عمره النصفي نحو ٥ دقائق، يستخدم لعلاج التهاب الوريد الخثري والصمة الرئوية واحتشاء القلب الحاد والاحتشاء الدماغي الحاد وفي سوء وظيفة القثاطر الوريدية المركزية.

النزف المرافق للمعالجة بحالات الخثرة thrombolytic therapy associated bleeding: ينشأ هذا النزف من عدم قدرة البلاسمين على التمييز بين الخثرات الفيزيولوجية haemostatic والخثرات المرضية. يراوح من نزف قليل الأهمية إلى نزف مهدد للحياة بما فيه النزف داخل القحف.

يرافق الحالات التالية خطر النزف ضمن القحف: العمر المتقدم، والعرق الأسود، والضغط الانقباضي ≤ ١٤٠مم ز، الضغط الانبساطي > ١٠٠مم ز، وقصة نشبة دماغية، والإناث، جرعة t-PA > ١,٥ملغ/كغ، ووزن الجسم المنخفض.

رابعاً- معالجة الخثارات الوريدية (الشكل ٤):

العقابيل السريرية الأساسية لالتهاب الوريد الخثري العميق في الأطراف:

● **متلازمة ما بعد الخثار:** يبدو فيها تورم الطرف والتهاب الجلد الركودي والتقرح والعرج الوريدي وكلها تعود للقصور الوريدي.

● **الصمة الرئوية ومن عقابيلها السريرية:** الزلة التنفسية المزمنة وارتفاع الضغط الرئوي والاحتشاء الرئوي والموت.

● **الصمة العجائبية** التي تؤدي إلى نشبة دماغية.

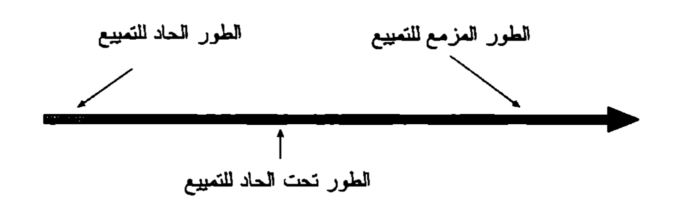
يرافق التهاب الوريد العميق - الذي لم يعالج على نحو كافٍ والذي يصيب الوريد المأبضي أو الأوردة الدانية للطرف السفلي - خطر عودة الخثار بنسبة تصل إلى ٢٠-٥٠٪، وترافقه بنسبة كبيرة صمة رئوية عرضية وقاتلة.

يحدث الموت من الصمة الرئوية غالباً خلال يومين من ظهور الأعراض عند مريض غير معالج، كل ما سبق يؤدي إلى وصول معدل الوفيات في المصابين بالصمة الرئوية المعالجة إلى ١١٪ خلال أسبوعين وإلى ١٧٪ خلال ٣ أشهر.

١- خثار أوردة الربلة العميقة calf deep venous thrombosis:

يعد كل من خثار أوردة الربلة وخثار الأوردة الدانية مرضين منفصلين في بدئهما، لكن ١٥-٢٥٪ من خثارات الربلة تمتد لتتحول إلى خثار وريد دانٍ. وتتكرر خثارات الربلة العرضية وغير العرضية بالتواتر نفسه.

الهدف الأساسي من معالجة خثار الربلة هو منع التحول الباكر إلى خثار وريد دانٍ. وتتضمن المعالجة المراقبة والمتابعة بإجراء دوبلر (مرتين أسبوعياً مدة ٢-٣ أسابيع) وتعطى الأدوية المميعة فترة قصيرة فقط حين امتداد الخثار إلى الأوردة الدانية. وتبدو مثل هذه المراقبة حكيمة ولاسيما في بعض الحالات مثل النزف الهضمي العلوي الحديث إذ أن خطر التمييع أكثر من الفائدة. وتعالج بعض حالات خثار الربلة (خثار مع وجود عامل مؤهب واضح) على نحو آمن بإعطاء المميعات مدة ٦ أسابيع إذ يفترض أن المرض أو العامل



(الشكل ٤) يمكن تقسيم أطوار التمييع للحوادث الصمية الخثارية الوريدية إلى ٣ أطوار:

- الطور الحاد: يدوم عدة أيام من استخدام الـ UFH الوريدي أو حقن الـ LMWH تحت الجلد، يستمر على الأقل ٤ أيام حتى يتم استقرار الجرعة والوصول للطور تحت الحاد.
- الطور تحت الحاد: يتضمن استخدام الوارفارين الفموي حتى ٦ اشهر. LMWH قد تفيد لإحداث تمييع مناسب للطور تحت الحاد في بعض المجموعات.
- الطور المزمن: يتضمن استخدام المميعات بالجرعة نفسها المستخدمة في الطور تحت الحاد في المرضى عالي الخطورة وبجرعة أخف من الوارفارين عند الآخرين.

المؤهب يكون قد تراجع خلال هذه الفترة. لا ينصح بوضع مصفاة (فلتر) في الوريد الأجوف السفلي في خثارات الربلة في معظم الحالات.

٢- خثار الأوردة العميقة الدانية proximal deep venous thrombosis:

الهدف من معالجة خثار الأوردة الدانية: الحفاظ على الوريد مفتوحاً ومنع انطلاق الصمات وامتداد الخثرة، وعودة الخثار الباكرة أو المتأخرة، ومتلازمة ما بعد التهاب الوريد الخثري.

أظهرت الدراسات التي أجريت قبل الاستخدام المنوالي للتمييع أن ٢٠٪ من المرضى غير المعالجين توفوا من الصمة الرئوية. وقد كان إعطاء الهيبارين الوريدي - الذي تضبط جرعته بحسب aPTT - أو إعطاء LMWHs فعالاً في منع انطلاق الصمة، أو امتداد الخثرة وعودة الخثار.

يبدو أن LMWHs أفضل من الهيبارين غير المجزأ UFH في الحفاظ على الوريد سالكاً، وقد ينقص من حدوث متلازمة ما بعد التهاب الوريد الخثري الباكرة. يمنع وضع المصفاة (الفلتر) في الوريد الأجوف السفلي من حدوث الصمة الرئوية على المدى القصير، لكن من المحتمل أن يكون ذلك على حساب عودة الخثار بمعدل أعلى على المدى البعيد.

٣- الصمة الرئوية pulmonary embolism:

يجب أن تعالج الصمة الرئوية بالطريقة نفسها التي يعالج بها التهاب الوريد الخثري العميق القريب. ينصح ببدء المعالجة بالتمييع عند الشك بالصمة الرئوية حتى قبل إجراء الفحوص المشخصة.

أثبتت الهيبارينات منخفضة الوزن الجزيئي LMWHs أنها آمنة وفعالة في معالجة الصمة الرئوية الحادة في المرضى المعالجين في المستشفى.

ما تزال معالجة المصابين بالصمة الرئوية خارج المستشفى قيد الدراسة، ويتم وضع المصفاة في الوريد الأجوف السفلي عند تشخيص الصمة الرئوية للمرضى الذين لديهم مضاد استطباب مطلق لاستعمال المميعات. واستخدام المرشح مسوغ في المرضى المصابين بمرض قلبي أو رئوي مع وجود خطورة عالية للموت من صمة رئوية حتى لوكانت صغيرة. ولا يشكل الخثار الوريدي مع "خثرة طافية حرّة" استطباباً لوضع المرشح.

خامساً- التمييع الأولي للخثار الوريدي initial (VTE) anticoagulation:

يقصد بالتمييع الأولي المعالجة التي يبدأ بها حين تشخيص الحادث الخثاري وتتابع حتى استقرار الحالة.

يجب البدء على الفور بالمعالجة بالهيبارين UFH أو LMWHs ما لم يكن هناك مضاد استطباب مطلق للتمييع. والتأخير في الوصول إلى جرعة علاجية للمعالجة الأولية قد يزيد من معدل عودة الخثار. وتقدر الجرعة الأولية من الهيبارين بالنسبة إلى الوزن (٨٠ وحدة/كغ جرعة أولى حقناً وريدياً ثم بجرعة ١٨وحدة/كغ/سا) مع تعديل الجرعة للوصول إلى زمن aPTT المرغوب بمستوى ٠,٣-٠,٧ وحدة دولية/مل - علاجية. يجب قياس aPTT كل ٤-٦ ساعات حتى يتجاوز الحد الأدنى من المجال العلاجي.

مضادات الاستطباب المطلقة لاستخدام الهيبارين:

- النزف الفعّال.
- نقص الصفيحات المحدث بالهيبارين HIT.
- سوابق نقص صفيحات محدث بالهيبارين.
- حساسية للهيبارين أو لمنتجات الخنزير.

يجب وضع مرشح filter في الوريد الأجوف السفلي للمصابين بالتهاب وريد خثري عميق حاد مع نزف فعّال، ويجب البدء بمضادات التخثر (المميعات) حالاً بعد معالجة مصدر النزف معالجة كاملة، ومن المفيد جداً قبول هؤلاء المرضى في المستشفى لبدء العلاج بالتمييع بسبب خطر عودة النزف، والإجراء المثالي هو وضع المصفاة في الأجوف السفلي ثم إزالتها حين زوال السبب الذي يشكل مضاد الاستطباب لاستخدام المميعات.

ومن الممكن معالجة المرضى الذين تم تمييعهم على نحو زائد بالهيبارين مع عدم وجود نزف مهم بإيقاف الدواء، إذ

إن العمر النصفي للهيبارين (١-٢ سا) وتتوافر بذلك عودة الـ aPTT السريعة للمجال العلاجي.

في بعض المرضى - كما في المصابين بالخثار ولديهم مضادات التخثر الذأبية - وفي المرضى الذين لا يمكن الاعتماد على aPTT لمراقبة المعالجة بالهيبارين يمكن مراقبة مستويات الهيبارين بقياس الفعالية المضادة للعامل Xa أو بإعطاء LMWHs مع تقدير الجرعة بحسب وزن الجسم.

يجب أن يُعاكس تأثير الهيبارين في المرضى الذين لديهم تمييع زائد مع نزف فعّال وذلك بإعطاء سلفات البروتامين بالتسريب الوريدي البطيء (١ملغ من سلفات البروتامين تعدل ١٠٠ وحدة هيبارين). قد يرافق تسريب البروتامين صدمة تأقية، وقد تؤدي جرعة البروتامين الزائدة إلى اضطرابات نزفية عجائبية. وحقن LMWHs تحت الجلد بجرعة تتفق ووزن الجسم هو الأسلوب العلاجي القياسي لهذه الحالات.

يجب اختيار استخدام LMWHs أو UFH في المرحلة الحادة بحسب كل مريض مع أخذ القصة المرضية للمريض بالحسبان، وكذلك خطر النزف وحالة المريض وما إذا كان مقعداً أو قادراً على المشي وكذلك الكلفة المادية.

تعد LMWHs آمنة وفعّالة مثل الهيبارين غير المجزأ في معالجة التهاب الوريد الخثري العميق المعالجة الأولية. والفائدة الكبيرة من إعطاء LMWHs تحت الجلد هي تمكن المريض من استعماله بنفسه في المنزل من دون الحاجة إلى مراقبة مخبرية لتأثير الدواء، مما يؤدي إلى إنقاص مدة البقاء في المستشفى (٦,٥ أيام لـ UFH مقابل ١,١ يوم لـ LMWHs). ويمكن بدء معالجة المرضى بـ LMWHs في المستشفى ثم متابعة التمييع الفموي بالوارفارين في الدار.

يفضل بدء **معالجة المرضى** الذين لديهم خطر النزف **داخل المستشفى، يشمل هؤلاء المرضى الحالات التالية:**

١- مرضى لديهم نزف فعّال (من ضمنهم إيجابية الدم الخفي في البراز).

٢- عمل جراحي حديث.

٣- سوابق نزف هضمي أو نزف في الجملة العصبية.

٤- رض حديث أو حادث وعائي دماغي حديث.

٥- استخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAID's في الوقت نفسه.

٦- نقص الصفيحات.

٧- القصور الكلوي.

يؤدي اضطراب وظيفة الكلية الشديد (تصفية الكرياتينين < ٣٠مل/د) إلى انخفاض تصفية LMWHs بأكثر من ٢٥٪ مما يؤدي إلى تراكم الدواء. ربما لا يكون العلاج بالـ LMWHs مناسباً في المصابين ببدانة مرضية والمعالجة المضبوطة بالهيبارين هي الخيار في المرضى البدينين المصابين بالتهاب وريد خثري أو صمة رئوية.

وتعد المعالجة بالوارفارين وحده مضاد استطباب بوصفها معالجة أولية للخثار الحاد بسبب تأخر الوصول للتمييع العلاجي وبسبب تفاقم فرط الخثار العابر الناجم عن هبوط فعالية البروتين C هبوطاً سريعاً. وقد تفسر حالة فرط الخثار العجائبية هذه المسببة بالوارفارين تنخر الجلد وتموت الطرف المحدثين بالوارفارين في المرضى الذين لديهم نقص صفيحات محدث بالهيبارين.

سادساً- التمييع تحت الحاد للحوادث الخثارية subacute venous thromboembolic events (VTE) anticoagulation:

يعني هذا المعالجة بالوارفارين الفموي التي تلي معالجة الطور الحاد وتستمر حتى ٦ أشهر (الجدول٤).

يمكن البدء بالمعالجة بالوارفارين حين يكون زمن aPTT > ١,٥ زمن الشاهد عند المعالجة بالهيبارين أو حين إعطاء LMWHs بجرعة بحسب الوزن. لا تساعد جرعة التحميل بالوارفارين على الوصول إلى INR المرغوب على نحو أسرع، وفي الحقيقة قد تؤخر الوصول إلى INR ثابت مما يطيل مدة البقاء في المستشفى. تراوح الجرعة الأولية بين ٢,٥- ٧,٥ ملغ/يوم بالاعتماد على وزن المريض وحالة التغذية.

يجب أن تشترك المعالجة بالهيبارين و LMWHs مع المعالجة بالوارفارين الفموي لمدة أربعة أيام على الأقل أو حتى الوصول إلى INR يراوح بين (٢و٣). ويسرّع البدء بالوارفارين على نحو مبكر - بعد يوم أو يومين من بدء الهيبارين - من إخراج المريض من المستشفى وينقص من حدوث نقص الصفيحات المسبب بالهيبارين HIT. ويستفيد المصابون بالتهاب وريد خثري واسع أو صمة رئوية كتلية من معالجة بدئية بالهيبارين أو LMWHs مدة ٧- ١٠ أيام، والوارفارين لا يستطب استعماله في الحمل بسبب التشوهات الجنينية التي يحدثها ولذلك يتابع العلاج بالهيبارين أو LMWHs.

يجب تشجيع المرضى على تناول كميات ثابتة من الغذاء المحتوي على Vit. K، وتجنب الاختلافات الكبيرة في حميتهم، ولما كان هناك العديد من التداخلات الدوائية بين الوارفارين والأدوية الأخرى يجب توجيه المريض لإعلام طبيبه عن كل دواء يضاف أو يوقف استعماله وحتى الفيتامينات، أو المستحضرات النباتية (الجدول٥).

الحالة	مدة التمييع
التهاب وريد خثري معروف السبب	٦أسابيع- ٣ أشهر
التهاب وريد خثري مجهول السبب	٦ أشهر (على الأقل)
التهاب وريد خثري متكرر مجهول السبب	١٢ شهراً (على الأقل)
حادث صمي خثاري مع عامل خطورة ما يزال موجوداً*	فترة طويلة الأمد/غير محددة
صمة رئوية	٦ أشهر (على الأقل)
صمة رئوية كتلية	فترة طويلة/غير محددة

* الخباثات، متلازمة أضداد الفوسفوليبيد، العامل الخامس لايدن متماثل الزيجوت (اللواقح)، نقص مضادات الخثار الطبيعية.

الجدول (٤) مدة التمييع للحوادث الصمية الخثارية

وقد أيدت العديد من الدراسات التي انتهت حديثاً (LITE، ONCENOX، CLOT) استخدام LMWHs لمعالجة الحوادث الصمية الخثارية في المرحلة الحادة وتحت الحادة.

والـ tinzaparin -١٧٥وحدة دولية/كغ مرة يومياً- فعّال كالوارفارين المعدّل بحسب INR وأكثر أماناً منه في مجموعات مختلطة من المرضى المصابين بالتهاب وريد خثري حاد، كما تبين أن إعطاء كل من tinzaparin أوdalteparin أو enoxaparin مرة واحدة يومياً أكثر فعالية من إعطاء الوارفارين الفموي في الوقاية من الحوادث الصمية الخثارية المتكررة في المصابين بالخباثات مع الخثار. والمصابون بالـ DVT التالي لعامل خطورة عابر مثل الجراحة أو الرض أو الحمل يمكن تمييعهم مدة ٦ أسابيع إلى ٣ أشهر تبعاً لزوال عامل الخطورة. يجب تمييع المرضى المصابين بحادث صمي خثاري مجهول السبب لأول مرة مدة ٣ -٦ أشهر على الأقل.

سابعاً- التمييع المزمن للمصابين بحوادث صمية خثارية chronic anticoagulation for venous thromboembolic events (VTE):

يستفيد من التمييع فترة طويلة المرضى المصابون بعوامل خطورة دائمة لحدوث الخثار مثل أضداد الفوسفولبيد، وفرط الهوموسيستين، والخباثة، أو عوز بالعوامل الطبيعية المضادة للتخثر (البروتينC، والبروتين S، والانتي ترومبين)، والعامل الخامس لايدن متماثل الأمشاج، والذين لديهم حوادث صمية خثارية متكررة مجهولة السبب.

وينخفض خطر عودة الخثار جداً مادام التمييع العلاجي متواصلاً، ولكن نسبة خطر حدوث نزف تالٍ لاستخدام الوارفارين (INR ٢-٣) تصل إلى ٣-٤٪ سنوياً وهو ما يمنع الأطباء من وصف المعالجة طويلة الأمد (> ٦ أشهر) والسعي إلى دراسة المقاربات البديلة للتمييع التالي للفترة الحادة من الحوادث الصمية الخثارية.

أظهرت المعالجة الوقائية الثانوية المديدة بإعطاء ximelagatran (٢٤ملغ مرتين يومياً) مدة ١٨ شهراً بعد ٦ أشهر من المعالجة الأساسية في المصابين بالحوادث الصمية الخثارية أن معدل عودة الخثار بلغ ٢٪ و ١١,٦٪ (P< 0001) في مجموعة ximelagatran ومجموعة الدواء الغفل على التوالي، ولم يكن هناك فرق بين المجموعتين فيما يخص النزوف القليلة والنزوف الخطرة.

وهناك مقاربة أخرى مهمة للطور المزمن من المعالجة التمييعية تتضمن المعالجة بالوارفارين الفموي طويلة الأمد بجرعات أقل مع مراقبة INR كل ٨ أسابيع. في هذه الدراسة وزّع المرضى - المصابون بحادث صمي خثاري وتلقوا العلاج التمييعي للمرحلة الحادة وللطور المزمن - في مجموعتين: مجموعة الدواء الغفل ومجموعة الوارفارين بجرعات قليلة (INR ١,٥-٢) كانت عودة الحوادث الصمية الخثارية ٧,٢٪ شخص في السنة في مجموعة الدواء الغفل و ٢,٦٪ في مجموعة الوارفارين.

ثامناً- حالات الخثرة للحوادث الصمية الخثارية thrombolysis for venous thromboembolic events (VTE):

تتضمن **فوائد** حالات الخثرة في التهاب الوريد الخثري القدرة على تشخيص الحالات المستبطنة وعلاجها **مثل:** التضيق الوريدي، انضغاط الوريد (مثل متلازمة ماي - تورنر

الأدوية التي تزيد تأثير الوارفارين (تزيد زمن PT)	
acetaminophen	phenylbutazone
anabolic steroids	phenytoin
broad- spectrum antibiotics	propranolol
cimetidine	protease inhibitors (except retinovir)
fluconazole	quinidine
lovastatin	salycylte
metronidazole	tamoxifen
omeprazole	trimethoprim
الحالات الطبية التي تزيد تأثير الوارفارين (تزيد زمن PT)	
الحمى	العمر المتقدم
فرط نشاط الدرق	المرض الكبدي الصفراوي
سوء التغذية	سوء الامتصاص
السرطان	قصور القلب الاحتقاني
الأدوية التي تعاكس تأثير الوارفارين (تنقص زمن PT)	
adrenal glucocorticoids	griseofulvin
barbiturates	penicillin
carbamazepine	rifampicin
cholestyramine	sucralfate
efavirenz	trooadone
الحالات الطبية التي تعاكس تأثير الوارفارين (تنقص زمن PT)	
قصور الدرق	الحمية الغنية بفيتامين K
التناذر الكلائي (النفروزي)	المقاومة للوارفارين الوراثية

الجدول (٥) تأثير الأدوية وبعض الحالات الطبية في الوارفارين

(May -Thurner) أو الدسامات الوريدية venous webs. تؤدي حالاَت الخثرة إلى تحسن انفتاح الوريد وزوال الأعراض ونقص أعراض متلازمة ما بعد التهاب الوريد الخثري، وقد تُحَسِّن نوعية الحياة. وخشيةً من خطر حدوث النزف فقد حدِّد استخدام حالاَت الخثرة لمعالجة التهاب الوريد الخثري في الوريد الحرقفي الفخذي في المرضى الشباب، وفي المرضى

الذين لديهم خثار واسع extensive يؤدي إلى تموت الطرف phlegmasia cerulea dolens.

إن إعطاء حالّات الخثرة عن طريق الوريد تحسن البقيا في المصابين بصمة رئوية كتلية مع صدمة وهي مستطبة في مثل هذه الحالات. وبالمقارنة باستخدام المميعات تؤدي حالّات الخثرة إلى انحلال الخثرة سريعاً وتَحَسُّن جريان الدم الرئوي مع تحسن وظيفة البطين الأيمن. ومع ذلك لم يؤدِّ تحسن الوظيفة الرئوية القلبية وحده إلى إنقاص الوفيات في المرضى المستقرين الذين ليس لديهم اضطراب دموي ديناميكي.

يراوح معدل النزف الخطير ما بين ٤-٢٢٪ حين استعمال حالّات الخثرة بحسب الجرعات المنصوح بها حالياً.

تاسعاً- الوقاية من الحوادث الصمية الخثارية الوريدية venous thromboembolic disease prevention:

الصمة الرئوية القاتلة هي أكثر أسباب الوفيات في المستشفيات التي يمكن منع حدوثها. وإن تمييز عوامل الخطورة المؤدية إلى الخثار هو مفتاح الوقاية المثالية.

تتضمن عوامل الخطورة المؤكدة:

- العمر المتقدم.
- الدوالي.
- الاستلقاء فترة طويلة.
- نقص الجزء المقذوف من البطين الأيسر EF.
- النشبة الدماغية أو الشلل.
- القثاطر الوريدية المركزية.
- خثار سابق.
- أمراض الأمعاء الالتهابية.
- الخباثات الفعالة وعلاج الخباثات.
- ذات رئة فصية.
- جراحة كبرى ولاسيما على البطن والحوض والطرفين السفليين.
- المتلازمة الكلائية (النفروزية).
- الرضوض ولا سيما كسور الحوض والورك والأطراف.
- الحمل.
- البدانة.
- استخدام مانعات الحمل الإستروجينية.
- حالات فرط الخثار الوراثية والمكتسبة.

إن زيادة عدد عوامل الخطورة يزيد من خطر التهاب الوريد الخثري، وخطر صمة رئوية سريرياً، وخطر صمة رئوية قاتلة، وكثافة العلاج الوقائي المطلوب والضروري لتخفيف خطر الخثار.

يصل خطر حدوث DVT في المرضى (ومعظمهم من المقعدين المصابين بمرض قلبي رئوي شديد) إلى ١٤,٩٪ خلال ١٤ يوماً من دخولهم المستشفى حين غياب الوقاية الفعالة. وقد نقص معدل حدوثه إلى ٥,٥٪ بإضافة LMWHs (enoxaparin ٤٠ملغ مرة يومياً) من دون خطورة زيادة النزف.

يجب دوماً موازنة الفائدة من العلاج الوقائي للخثارات مع خطر النزف. ويجب أن يتلقى المرضى الذين لديهم خطورة عالية للنزف علاجاً وقائياً مثل الضغط الهوائي المتقطع (intermittent pneumatic compression) أو الجوارب المانعة للحوادث الخثارية (thromboembolism deterrence stockings) أو كليهما معاً.

الخثار الشرياني arterial thrombosis:

يقصد به تخثر الدم داخل الشريان.

الخثار الشرياني مسؤول عن النوبات القلبية heart attack والسكتات الدماغية brain stroke وأمراض الأوعية المحيطية الخثرية (ولاسيما الخثار في شرايين الساق). وفي المملكة المتحدة يموت ٢٥٪ من الذكور بسبب النوبات القلبية في حين يموت ١٢٪ بسبب السكتات الدماغية.

أسباب الخثار الشرياني: يصيب الخثار الشرياني الذين أصيبوا سابقاً بتصلب عصيدي، أو تضيق في الشرايين. يسبب التصلب العصيدي تضيقاً في الشرايين بسبب ترسب العصيدة وتشكلها، ويميل هذا الخلل إلى الحدوث حيث يضطرب الجريان الدموي ضمن الشرايين، ويحتاج حدوثه إلى سنوات عدة، وان نمط الحياة الحديث يسرع من حدوثه حتى عند اليافعين. ويتفاقم التصلب العصيدي ويسرع حين وجود عامل خطر كبير أو أكثر. كما أنه أكثر حدوثاً عند كبار السن وعند وجود قصة عائلية قوية.

عوامل الخطر الرئيسية في الخثار الشرياني:

- التدخين.
- ارتفاع الضغط الشرياني.
- ارتفاع الكولستيرول في المصل.
- الداء السكري.
- تقدم العمر.
- وجود قصة عائلية.
- حمية غذائية مضطربة (نظام غذائي فقير).
- البدانة.
- الفعالية الفيزيائية الضعيفة.

لكن أهم ثلاثة عوامل فيها هي التدخين، وارتفاع الضغط الشرياني وارتفاع مستوى الكولسترول في المصل.

أسباب أخرى للخثار الشرياني:

١- التهابات الأوعية الدموية.

٢- متلازمة أضداد الفوسفوليبيد.

٣- فرط الهيموسيستين.

٤- فقر الدم المنجلي.

٥- عسر تنسج الفيبرينوجين.

٦- الخباثات: لكن نسبة الخثار الشرياني فيها قليلة.

٧- اضطرابات النقي التكاثرية ويتوضع الخثار خاصة في الدماغ.

٨- نقص الصفيحات المحدث بالهيبارين heparin Introduced thrombocytopenia (HIT).

٩- وجود الغلوبولينات القرية (البردية) في الدم cryoglobulinemia.

تشخيص الخثار الشرياني: هناك **وسائل** متعددة **تساعد على التشخيص أهمها:**

- الفحوص **المخبرية** وذلك بحسب السبب.
- الفحوص التشخيصية **الشعاعية:** التصوير المقطعي المحوسب، والتصوير بالرنين المغنطيسي MRI، وتصوير الأوعيةangiography.

أعراض الخثار الشرياني:

يسبب تشكل العصيدة الشريانية تضيق الشرايين الأمر الذي يؤدي إلى **نقص التروية في العضو الموافق، وأهم هذه الأعضاء:**

- **القلب:** حيث يؤدي إلى الاعتلال القلبي بنقص التروية والاحتشاء القلبي.
- **الدماغ:** حيث يؤدي إلى السكتات والحوادث الوعائية الدماغية.
- وكذلك الحال في **الأوعية المحيطية** حيث تظهر المشكلة بحسب الشرايين المصابة.

أعراض الاعتلال القلبي بنقص التروية:

تتضيق الأوعية الإكليلية بسبب العصيدة مؤدية إلى ما يعرف بخناق الصدر angina أو متلازمة نقص التروية. يتجلى خناق الصدر أو الذبحة الصدرية بالألم الصدري في أثناء الجهد أو الصدمة العاطفية ويزول بالراحة والتسكين.

أما احتشاء العضلة القلبية myocardial infarction فيحدث حين تسد خثرة متشكلة أحد الشرايين الإكليلية التي تزود العضلة القلبية بالدم. الأمر الذي يؤدي إلى تموت العضلة القلبية التي يرويها الشريان المسدود، فإذا كانت هذه المنطقة المتموتة كبيرة وحيوية ربما لا يعود القلب إلى الضخ على نحو كافٍ مما يؤدي إلى القصور القلبي. وفي بعض الحالات تسبب العضلة المتموتة اضطراب النظم أو توقف النبض نهائياً فالموت.

أعراض السكتة الدماغية:

تحدث السكتة الدماغية حين ينسد الشريان الذي يروي جزءاً معيناً من الدماغ مما يؤدي إلى نقص التروية ischemic stroke الدماغية، أو حين يتمزق الوعاء وينزف داخل الدماغ وتدعى السكتة بسبب النزف hemorrhagic stroke.

تحدث ٨٠٪ من السكتات الدماغية بنقص التروية، إذ تفقد هذه المنطقة التروية الدموية مما يؤدي إلى موتها، وكثيراً ما يكون مصدر الخثرة الدموية صمة انطلقت من أحد شرايين العنق أو من القلب.

تقدمت معالجة السكتة بنقص التروية تقدماً كبيراً في الـ ٢٥ سنة الماضية بفضل التقدم الذي حدث في مجال التصوير الدماغي، وكذلك التقدم في التجارب السريرية حول استخدام مضادات التخثر، والمعالجة بحالاّت الخثرة. إضافة إلى المعالجة المعروفة بمضادات الصفيحات وعلى رأسها الأسبرين وكذلك ضبط الضغط الشرياني.

أعراض الداء الوعائي الشرياني المحيطي:

هو خثار يصيب شرايين الجزء السفلي من الساقين، ومع أنه يحدث غالباً في ساق واحدة إلا أنه قد يحدث في الساقين.

يصيب الخثار الرجال أكثر من النساء، ويحدث أكثر بعد سن الخمسين من العمر. وهو أكثر شيوعاً في المصابين بالداء السكري والمدخنين.

تتضمن الأعراض ما يلي:

- الألم عند الجهد ويدعى العرج المتقطع intermittent claudication.
- برودة النهايات.

يحدث العرج المتقطع في الربلة عند المشي ويخف أو يزول بالراحة. وحين تفاقم المرض يستمر الألم في أثناء الراحة.

قد ينسد الشريان المتضيق أحياناً بخثرة مما يؤدي إلى برودة الطرف، والشحوب، وحس النَمَل وفقد النبض، ومن المهم إعادة التروية الدموية عاجلاً حين تحدث هذه الأعراض والعلامات لتجنب فقد الساق بسبب تموتها، وتعاد التروية بإزالة الخثرة جراحياً.

هناك **طريقتان للوقاية من الخثار الشرياني هما:** تبديل نمط الحياة والأدوية، ويمكن الأخذ بكلا الطريقتين.

١- تغيير نمط الحياة:

قد يكون لتبديل نمط الحياة أثر كبير في تخفيض حدوث

الداء العصيدي والخثار الشرياني **ويتضمن ذلك:**

أ- **وقف التدخين** الذي يخفض مباشرة حدوث النوب القلبية. فعلى سبيل المثال إن وقف التدخين بعد الاحتشاء القلبي يؤدي إلى خفض خطر الموت إلى النصف بعد ٥ سنوات.

ب- يزيد خطر حدوث الداء العصيدي بالحمية الغنية بالدسم المشبعة والأملاح والفقيرة بالفواكه والخضار. ولذلك هناك **نظام غذائي متوازن** على البالغين تبنيه لتخفيض خطر الداء العصيدي وهو **يتضمن:**

(١)- الإقلال من الدسم ولاسيما المشبعة.

(٢)- الإكثار من الفواكه يومياً.

(٣)- الإقلال من الملح.

(٤)- تناول قطعتين من السمك على الأقل أسبوعياً.

(٥)- تخفيض الوزن: لأنه يؤدي بالضرورة إلى تخفيض الشحوم وضغط الدم وارتفاع سكر الدم.

(٦)- تمارين متوسطة مدة ٣٠ دقيقة خمسة أيام بالأسبوع على الأقل.

٢- الأدوية:

تعطى الأدوية بعد النوبة القلبية أو السكتة الدماغية وهي تتضمن ما يلي:

- خافضات الضغط الشرياني antihypertensive.
- العوامل المخفضة للكولستيرول.
- الأدوية المضادة للتخثر.

كل هذه العوامل أظهر استخدامها زيادة مهمة في البقيا وخفضت النوب القلبية والسكتات الدماغية. وهناك دراسات تشير إلى فائدة حمض الفوليك أيضاً.

معالجة الخثار الشرياني:

الداء القلبي العصيدي:

هناك عدد من المعالجات الموجودة وتتضمن حالاّت الخثرة thrombolytic drugs والشبكات القلبية cardiac stenting والمجازات الإكليلية الشريانية coronary artery bypass grafting، وتعطى الأدوية الحالة للخثرة حقناً داخل الوريد خلال الساعات الأولى للاحتشاء.

توضع الشبكات القلبية داخل الشريان المتضيق بعد توسيعه بوساطة البالون للحيلولة دون عودة التضيق. أما المجازات الشريانية الإكليلية فيجريها جراح القلب الذي يستعيض عن الشريان المتضيق بوريد من الساق أو شريان من داخل التجويف الصدري ليتجاوز تضيق الشريان.

انحلال الليفين (مولد الليفين) الأولي

هيثم ندور

انحلال الليفين fibrinolysis هو استجابة طبيعية للخثار، كما أنه ضروري لاستعادة جريان الدم الطبيعي في الأوعية. وقد استخدم مصطلح انحلال الليفين المرضي لانحلال الليفين في الزجاج الذي يرافق النزف. ومن المحتمل أن يكون انحلال الليفين في العديد من الحالات نتيجة التخثر المنتشر ضمن الأوعية (DIC) ويكون في حالات أخرى استجابة فيزيولوجية لنقص الأكسجة، والصدمة، والكرب. ويحدث انحلال مولد الليفين وتحطم الليفين والبروتينات الأخرى في الدوران وقد ينجم عنه نزف شديد.

الفيزيولوجية المرضية لانحلال مولد الليفين قد تكون استجابة غير متناسبة لتخثر منتشر داخل الأوعية (DIC) كامن، أو ينجم عن شذوذ في آلية انحلال الليفين قد تكون مكتسبة أو موروثة.

السببيات:

يعد انحلال مولد الليفين مضاعفة للعديد من الاضطرابات أكثرها شيوعاً أمراض الكبد الشديدة والأورام المتقدمة ولاسيما الأورام البولية. وآلية تحفيز انحلال الليفين عند هؤلاء المرضى غالباً ما تكون زيادة إفراز مفعّلات البلاسمينوجين مثل اليوروكيناز.

نادراً ما يكون انحلال مولد الليفين وانحلال الليفين مضاعفة مباشرة للنفاس، كما شوهدت في الابيضاض النقوي الحاد بالسليفات acute promyelocytic leukemia، وفي جراحة المجازات الإكليلية وإغلاق الأبهر في أثناء جراحة الأوعية الكبيرة، والأبروتينين aprotinin، وهو مثبط انحلال البروتين، فعال في خفض النزف وخسارة الدم عند هؤلاء المرضى.

ويؤدي العوز الموروث لمثبطات البلاسمينوجين نمط 1 أو مثبط البلاسمين نمط ألفا-٢ (α 2plasmin inhibitor) إلى فرط انحلال الليفين وميل للنزوف.

الفيزيولوجيا المرضية:

انحلال مولد الليفين هو نتيجة لتشكل البلاسمين في الدوران، وتعدل مثبطات البلاسمين الفعالة البلاسمين الحر بسرعة، وبالنتيجة فإن فعالية هذا الإنزيم الحالة للبروتين تقتصر على الفيبرين. يحدث انحلال مولد الليفين فقط حين تكون فعالية مثبطات البلاسمين قليلة.

إن فعالية البلاسمين الحالة للبروتين ليست نوعية، فإضافة إلى الليفين ومولد الليفين هذا الإنزيم قادر على تحطيم العامل الثامن والثالث عشر وعوامل التخثر الأخرى والعديد من بروتينات البلاسما الأخرى مثل المتممة والعديد من الهرمونات. وقد يُفّعل البلاسمين الحر البراديكينين أيضاً ما يفسر هبوط الضغط الذي يحدث عند بعض المرضى الذين لديهم انحلال الليفين، وبالتالي فإن انحلال البروتين المرضي يشكل مرادفاً مقبولاً لانحلال مولد الليفين.

يتم تحفيز انحلال مولد الليفين بآليات مشابهة إلى حد بعيد لتلك التي تسبب حدوث التخثر المنتشر داخل الأوعية (DIC)، وقد يفّعل إفراز هذه المفعّلات إلى الدوران وبسرعة معظم مولد البلاسمين الجائل في الدم.

ويسبب نقص الأكسجة ونقص التروية تفعيل مولد البلاسمين، وقد يؤدي أحياناً إلى انحلال مولد الليفين، ومع هذا كله فإن المظاهر النزفية عند هؤلاء المرضى خفيفة، «وإن وجدت» فلا يمكن ربطها بوجود انحلال مولد الليفين على نحو واضح، وقد يكون انحلال مولد الليفين نتيجة للعلاج بحالات الخثرة.

المظاهر السريرية والتشخيص المخبري:

اللوحة السريرية في معظم حالات انحلال مولد الليفين مشابهة تماماً للخثار المنتشر ضمن الأوعية (DIC) حيث الموجودات المخبرية المعتادة ملخصة بالجدول المرفق.

قد ينقص مولد الليفين في الدم، PT وPTT وقد يتطاول زمن التخثر وبسبب تأثير منتجات تدرك الليفين (FDP) المضاد للخثار. ومن بين عوامل التخثر التي تنخفض في الدم العامل الخامس والعامل الثامن وهما الأكثر حساسية لفعالية البلاسمين الحالة للبروتين. وينقص العامل الثالث عشر أيضاً عند بعض المرضى، أما التركيز البلازمي لعوامل أخرى مثل العامل السابع والعامل التاسع فيكون طبيعياً في المصابين بانحلال مولد الليفين.

يساعد قياس الفيبرينو ببتيد A و D dimer على تمييز انحلال مولد الليفين من الخثار المنتشر ضمن الأوعية الذي تكون فيه هذه القيم طبيعية، وهكذا فالمرضى الذين لديهم تطاول PT، وتطاول PTT، وارتفاع عيار FDP ومع المثنوي D dimer طبيعي يكون لديهم انحلال مولد الليفين الأولي بغياب الخثار ضمن الأوعية.

يكون اختبار plasma protamine gelation سلبياً في

المصابين بانحلال مولد الليفين. وقد ينخفض عيار مولد البلاسمين والعديد من مثبطات الإنزيم الحال لليفين نتيجة الاستهلاك.

وعند وجود القيم الطبيعية لـ D dimer في المرضى المصابين بانحلال مولد الليفين يكون عدد الصفيحات طبيعياً أو منخفضاً انخفاضاً خفيفاً، والنزف لا يتناسب مع نسبة انخفاض الصفيحات.

العلاج:

١- قد تبدو مضادات انحلال الليفين من الناحية العلاجية مقبولة في تدبير انحلال مولد الليفين إلا أن لها تأثيرات خطرة حين وجود تخثر منتشر ضمن الأوعية DIC.

٢- والـ epsilon- aminocaproic acid (EACA) ومشابهاته نوعي وفعّال في تثبيط انحلال الليفين وتثبيط انحلال مولد الليفين. يعطى الـ EACA وريدياً (٠,١غ/كغ كل ٦ساعات والجرعة القصوى ٢٤غ/يوم)، إذا كان النزف شديداً. يمتص الدواء سريعاً بعد الإعطاء الفموي، وجرعة وريدية بمقدار (١غ/ساعة) بعد جرعة تحميل بمقدار (٥غ) تكون فعّالة أيضاً، ويجب ألا تزيد الجرعة الكلية على (٢٤غ/يوم).

٣- ترانيكساميك أسيد tranexamic acid عامل مضاد لانحلال الليفين أحدث من السابق، فهو مثل EACA قادر على الارتباط بمواقع الارتباط الحالة في مولد البلاسمين وبذلك يمنع تكون البلاسمين. الجرعة الفموية من ترانيكساميك أسيد هي (٢٥ملغ/كغ) ثلاث أو أربع مرات يومياً.

ولما كانت هذه العوامل المضادة لانحلال الفيبرين خطرة حين وجود تخثر منتشر ضمن الأوعية (DIC) فإنه يجب قبل إعطائها نفي إصابة المرضى بالـ (DIC) بتحاليل محددة مثل D dimmer. والمرضى المصابون بالـ (DIC) ومركبة ثانوية حالة لليفين يجب إعطاؤهم الهيبارين قبل البدء بإعطاء مضادات انحلال الفيبرين.

قد يستفيد المرضى المصابون بورم في الموثة معند على العلاج الهرموني مع وجود فعالية حالة لمولد الليفين من الدوسيتاكسيل docetaxel مع زوال الأعراض النزفية والدلائل المخبرية على فرط انحلال الفيبرين.

نقل الدم

- الزمر الدموية
- نقل الدم ومشتقاته ومضاعفات نقل الدم
- ضخامة الطحال - فرط الطحالية
- داء غوشيه
- زرع نقي العظم (زرع الخلايا الجذعية الدموية)

الزمر الدموية

تهاني العلي

ما زمرة الدم؟

هي صفة موروثة توجد على سطح الكريات الحمر تكشف بضد نوعي، هذا هو التعريف المعتاد، إلا أن الصفيحات والكريات البيض قد تحمل مستضدات نوعية تسمى زمراً دموية أيضاً. والزمر الدموية ليست نوعية بالكريات الحمر فقط أو بخلايا الدم، بل قد تكشف في أنواع أخرى من الخلايا.

مستضدات الزمر الدموية:

قد تكون مستضدات الزمر الدموية بروتينات، أو بروتينات سكرية أو شحميات سكرية. وهي بنى مندمجة في غشاء الكرية الحمراء، ويرتبط معظم بروتينات سطح الكريات الحمر بالغليكوزيل.

أضداد الزمر الدموية:

يوجد لدى البالغين أضداد لمستضدات A أو B أو لكليهما، أي لديهم أضداد "طبيعية الحدوث" لمستضدات ABO التي لا يملكونها. ولكن أضداد معظم الزمر الدموية الأخرى ليست "طبيعية الحدوث" بل تتشكل نتيجة التمنيع بنقل كريات حمر أو بتسرب الكريات الحمر الجنينية لدوران الأم في أثناء الحمل أو حين الولادة.

والأضداد "الطبيعية الحدوث" هي من نوع IgM، في حين تكون غالبية الأضداد "المناعية" من نوع IgG.

الأهمية السريرية للزمر الدموية:

للزمر الدموية أهمية كبيرة في نقل الدم والزرع. فاكتشاف نظام ABO كان أحد أهم العوامل التي جعلت نقل الدم ممكناً عملياً. إن لبعض أضداد الزمر الدموية القدرة على تخريب الكريات الحمر المنقولة - التي تحمل المستضد الموافق - تخريباً سريعاً مؤدية إلى حدوث تفاعل نقل دم انحلالي، إما على الفور وإما بعد عدة أيام من النقل. وتؤدي تفاعلات نقل الدم الانحلالية إلى حدوث تخثر منتشر داخل الأوعية، وقصور الكلية، والوفاة.

قد تعبر أضداد الزمر الدموية IgG المشيمة في أثناء الحمل وتحل كريات حمر الجنين الحاملة للمستضد الموافق؛ مما قد يسبب فقر دم انحلالي جنيني مناعي يعرف باسم الداء الانحلالي للجنين وحديث الولادة haemolytic disease of the fetus and newborn (HDFN). وللعديد من أضداد الزمر الدموية القدرة على إحداث هذا الداء لكن أكثرها إحداثاً له هي D،c من نظام الريزوس وK من نظام Kell.

أنظمة الزمر الدموية:

عرفت الجمعية العالمية لنقل الدم ٢٨٥ مستضد زمرة دموية، ٢٤٥ منها مصنف في ٢٩ نظام زمرة دموية (الجدول١). يمثل كل نظام زمرة دموية جيناً واحداً أو مجموعة من ٢ إلى ٣ جينات مترابطة إلى حد كبير، فكل نظام زمرة دموية هو وحدة منفصلة وراثياً.

مصطلح الزمر الدموية والتصنيف:

منذ اكتشاف نظام ABO عام ١٩٠٠ عُرف العديد من مستضدات الزمر الدموية واستعمل العديد من أساليب التسمية. وفي عام ١٩٨٠ أسست الجمعية العالمية لنقل الدم ISBT مجموعة عمل لتضع مصطلحات رقمية للزمر الدموية معتمدة على الوراثة. لكل نظام رمز رقمي من ٣ أعداد إضافة إلى رمز من ٣-٥ أحرف كبيرة. تعطى الجينات رمز النظام متبوعة بنجمة يليها رقم المستضد المرمز بهذا الأليل.

أولاً- الزمر الدموية ABO:

بدأ علم زمر الدم المصلية عام ١٩٠٠ باكتشاف زمر الدم ABO من قبل لاندستينر، وقد جعل هذا الاكتشاف نقل الدم ممكناً مع تطور مانعات التخثر. وفي عام ١٩١٠ ظهر أن زمرة ABO هي صفة وراثية، وفي عام ١٩٩٠ تم ترميز الجين المرمز للإنزيمات المسؤولة عن اصطناع مستضدات ABO.

يعد ABO نظام زمرة دموية لأنه اكتشف في الكريات الحمر، ألا أن مستضداته موجودة في العديد من النسج والأعضاء الأخرى وبشكل منحل في المفرزات، لذا فهو يرجع غالباً إلى مستضدات التوافق الدموي - النسيجي.

مستضدات ABO، وأضداده، ووراثته: يضم نظام ABO مستضدين A وB، وهما نتاج غير مباشر للألائل A وB من جين ABO. وهناك أليل ثالث O لا ينتج مستضداً وهو متنح لـ A وB. وهناك **أربعة أنماط ظاهرية:** A،B،AB،O. وبحسب قاعدة لاندستير الأفراد الذين ينقصهم مستضد A وB من كرياتهم الحمر يكون لديهم الضد الموافق في البلازما (**الجدول٢**). من هذه الناحية فإن ABO لا مثيل له بين التعدد الشكلي للزمر الدموية.

A1 وA2: يقسم النمط الظاهري A إلى A1 وA2. والنمط الظاهري الأكثر شيوعاً لدى كل الشعوب هو النمط

الرقم	الاسم	الرمز	عدد المستضدات	اسم (اء) الجين	الصبغي
٠٠١	ABO	ABO	٤	ABO	٩
٠٠٢	MNS	MNS	٤٣	GYPA.GYPB.GYPE	٤
٠٠٣	P	PI	١	PI	٢٢
٠٠٤	Rh	RH	٤٩	RHD.RHCE	١
٠٠٥	Lutheran	LU	١٩	LU	١٩
٠٠٦	Kel	KEL	٢٥	KEL	٧
٠٠٧	Lewis	LE	٦	FUT3	١٩
٠٠٨	Duffy	FY	٦	DARC	١
٠٠٩	Kidd	JK	٣	SLC14A1	١٨
٠١٠	Diego	DI	٢١	SLC4A1	١٧
٠١١	Yt	YT	٢	ACHE	٧
٠١٢	Xg	XG	٢	XG.MIC2	X/Y
٠١٣	Scianna	SC	٥	ERMAP	١
٠١٤	Dombrock	DO	٥	ART4	١٢
٠١٥	Colton	CO	٣	AQP1	٧
٠١٦	Landsteiner-Wiener	LW	٣	ICAM4	١٩
٠١٧	Chido/Rodgers	CH/RG	٩	C4A.C4B	٦
٠١٨	Hh	H	١	FUT1	١٩
٠١٩	Kx	XK	١	XK	X
٠٢٠	Gerbich	GE	٨	GYPC	٢
٠٢١	Cromer	CROM	١٣	CD55	١
٠٢٢	Knops	KN	٨	CR1	١
٠٢٣	Indian	IN	٢	CD44	١١
٠٢٤	Ok	OK	١	BCG	١٩
٠٢٥	Raph	RAPH	١	CD151	١١
٠٢٦	John Milton Hagen	JMH	١	SEMA7A	١٥
٠٢٧	I	I	١	GCNT2	٦
٠٢٨	Globoside	GLOB	١	B3GALNT1	٣
٠٢٩	Gill	GLL	١	AQP3	٩

الجدول (١) أنظمة الزمر الدموية

زمرة ABO	المستضدات على الكريات الحمر	الأضداد في المصل	النمط الوراثي
O	لا يوجد	anti-A,B	O /O
A	A	anti-B	A /A أو A /O
B	B	anti-A	B /B أو B /O
AB	A وB	لا يوجد	A /B

الجدول (٢) مستضدات ABO وأضدادها وأنماطها الوراثية

A1. وتعبر الكريات الحمر A1 وA1B عن المستضد A على نحو أقوى مما تعبر الكريات A2،A2B.

إضافة إلى هذا الاختلاف الكمي يوجد أيضاً اختلاف نوعي بين A1 وA2، ففي كل من الكريات A1 وA2، يوجد المستضد A، لكن يوجد في الكريات A1 مستضد إضافي يسمى A1 غير موجود في الكريات A2.

التواتر المستضدي، النمط الظاهري والجيني:

توجد أربعة أنماط ظاهرية للزمرة ABO هي A،B،AB،O، يختلف توزعها بين البشر في العالم اختلافاً كبيراً. فالنمط الظاهري O يوجد في أكثر من ٦٠٪ من الشعب الأصلي للأمريكيتين وفي جزء من إفريقيا وأستراليا. والنمط A أعلى كثيراً في أوربا (٤٠-٦٠٪) ولاسيما في اسكندينافيا وجزء من أوربا الوسطى، والنمط B يكثر في آسيا الوسطى (نحو ٤٠٪)، في حين يختلف في أوربا بين ٨ و ١٢٪ (الجدول ٣).

أضداد ABO:

الأضداد anti-A، anti-B موجودة على نحو ثابت تقريباً حين يكون المستضد الموافق لها غائباً باستثناء الأطفال حديثي الولادة. تكشف أضداد ABO في البداية بعمر نحو ٣ أشهر ويستمر مستواها بالازدياد لتصل إلى مستواها لدى البالغ بين ٥-١٠ سنوات من العمر، ومع أن أضداد ABO طبيعية التشكل غالباً فهي قد تظهر في الطفولة نتيجة

النمط الظاهري		الجين		النمط الوراثي	
O	٤٧	O	٦٨	O/O	٤٦,٧
A	٤٢	A	٢٦	A/A	٦,٦
				A/O	٣٥,١
B	٨	B	٦	B/B	٠,٣
				B/O	٨,٣
AB	٣			A/B	٣,١

الجدول (٣) تواتر A1A2BO (٪) لدى الشعب البريطاني

التمنيع بمواد A وB الموجودة في البيئة. وتحدث تبدلات إضافية في خصائص anti-A وanti-B نتيجة التمنيع بالحمل أو بوسائل صنعية كنقل كريات حمر أو منتجات دم أخرى متنافرة.

أهمية نظام ABO في طب نقل الدم والطب الزرعي:

ABO هو أهم نظام زمرة دموية في طب نقل الدم؛ لأن نقل كريات حمر منافرة ينجم عنه غالباً أعراض تفاعل نقل دم انحلالي، وقد يسبب تخثراً منتشراً داخل الأوعية، وقصوراً كلوياً ينتهي بالوفاة. يمكن التمييز بين نمطين من تنافر ABO:

١- **تنافر كبير**، تخرب فيه أضداد المتلقي الكريات الحمر المنقولة (مثلاً: نقل دم زمرته A أو B إلى شخص زمرته O، أو نقل دم زمرته B إلى شخص زمرته A).

٢- **تنافر صغير**، تخرب فيه الأضداد الموجودة في الدم المنقول كريات حمر دم المتلقي (مثلاً: نقل دم زمرته O إلى شخص زمرته A أو B).

يجب تجنب التنافر الكبير في نقل الدم. أما التنافر الصغير فيمكن تجاهله في حالات استثنائية حين لا يملك المتبرع مستوى عالياً من أضداد ABO، لذلك يجب نقل دم من زمرة دم المريض نفسها متى كان ذلك ممكناً.

قد تظهر علامات تخرب الكريات الحمر بعد نقل دم كامل من الزمرة O إلى متلقين من زمرة ABO أخرى نتيجة تخرب كريات حمر المريض بأضداد ABO المنقولة.

تستطيع anti-A،-B،-AB من نمط IgG إحداث داء انحلالي في الجنين وحديثي الولادة، إلا أن الداء الانحلالي الناجم عن أضداد ABO غير شائع، وبالرغم من وجود أضداد ABO من نوع IgG في مصول معظم النساء من الزمرة O فإن الداء الانحلالي الشديد في حديث الولادة نادر.

تسبب أضداد ABO رفض الأعضاء المنافرة المزروعة: الكلية والكبد والقلب، ولكن يمكن إهمالها حين زرع النسج كالقرنية والجلد والعظم. والخلايا الجذعية المصنعة للدم لا تعبر

عن مستضدات ABO؛ لذلك فإن ABO يهمل أحياناً حين انتقاء المتبرع بالخلايا الجذعية.

طليعة A,B المادة H:

يوجد على الكريات الحمر مستضد يسمى H في كل الناس تقريباً، ولكن يعبر عنه على نحو أقوى في الخلايا من الزمرة O,A2 أكثر مما في الخلايا من الزمر A1,B وهو طليعة مخلقة بيولوجيا لـ A وB.

إفراز ABH:

مع وجود مستضدات A,B,H على الكريات الحمر فإنها تنتشر على نحو واسع في الجسم، وتوجد لدى معظم الأفراد بشكل بروتينات سكرية منحلة في مفرزات الجسم. وهناك تعدد أشكال جيني يحدد وجود مستضدات H ومستضدات A,B في المفرزات. فنحو ٨٠٪ من القوقازيين مثلاً مفرزون لـ ABH. تحدد الأنماط الظاهرية المفرزة بكشف مواد ABH في اللعاب بتقنيات منع التراص الدموي.

تبدلات مكتسبة:

قد يكتسب الأفراد من الزمرة A المستضد B في حالات نادرة ويصبحون من الزمرة AB إلا أن المستضد B ضعيف على العموم كما يوجد بعض الضعف في المستضد A. تحدث هذه الحالة غالباً في مرضى مصابين بأمراض هضمية كسرطان القولون.

ويشيع ضعف مستضدات A في المرضى من الزمرة A المصابين بابيضاض نقوي حاد. أما التبدلات المرافقة للابيضاض في المستضد A وH فأقل شيوعاً.

ترافق الزمرة ABO والأمراض والمظاهر الوظيفية:

ذكرت حالات عديدة من ترافق زمرة ABO وبعض الأمراض ولاسيما الداء الانحلالي في الجنين وحديث الولادة وابيضاض الدم. كما ترافقها كذلك وحالات عديدة أخرى، ويعتمد ذلك على ملاحظة شيوع نمط ظاهري ABO بين المصابين بمرض ما مقارنة بالسليمين. فالأفراد من الزمرة A مثلاً يبدو أنهم أكثر عرضة من باقي الزمر للإصابة بسرطان المعدة والقولون، وأفراد الزمرة O أكثر عرضة للإصابة بقرحة المعدة والقرحة العفجية، وأفراد الزمرة B أكثر تعرضاً للعدوى بالمكورات الرئوية و الاشريكيات القولونية.

ثانياً- نظام زمرة الدم Rh:

عرف نظام زمرة الدم Rh عام ١٩٣٩ حين كشف ضد في مصل امرأة ولدت حديثاً ثم عانت بعد ذلك ارتكاساً انحلالياً نتيجة نقل دم من زوجها. وجد **Levine** و**Stetson** أن هذا الضد رص كريات حمر زوجها وكريات حمر ٨٠٪ من متبرعين بالدم موافقين الـ ABO. في عام ١٩٤٠ صنع **Landsteiner** و**Wiener** أضداداً بحقن كريات حمر قرد الريزوس إلى أرانب.

وبعد عام ١٩٤٣ أصبح Rh معقداً. افترض **Fisher** و**Race** وجود ثلاثة مواضع شديدة الارتباط تنتج D/d,C/c,E/e. لم يصادف أبداً anti-d وهو غير موجود. في عام ١٩٨٦ قدم **Tippett** نظرية بديلة أخرى تتضمن وجود موضعين، أحدهما ينتج D أو لا D والثاني ينتج C/c وE/e، بعد ذلك بفترة قصيرة تأكدت نظرية Tippett بدراسات وراثية جزيئية.

انماط فردانية، انماط جينية وانماط ظاهرية:

مع وجود موضعين جينيين لـ RHD,RHCE: Rh فقط فما زالت نظرية **Race Fisher** بوجود ثلاثة مواضع D/d,C/ c,E/e، مناسبة لتفسير المعلومات المصلية لأن C/c,E/e تبدي مواقع طفرات مختلفة داخل RHCE.

يمكن أن تشمل الأزواج الثلاثة للألائل ثمانية أنماط فردانية ممكنة، تم إثبات وجودها جميعها وهي معروضة في (الجدول ٤).

أما النمط الظاهري الأكثر شيوعاً لـ Rh لدى القوقازيين فهو D+C+c+E-e+، وهو غالباً يكتب على الشكل DCe/dce (الاختزال R_1r).

مستضد D (RH1):

المستضد D هو أكثر مستضدات Rh أهمية في ميدان طب نقل الدم، وأكثر مستضدات الزمر الدموية أهمية بعد A وB. يمكن أن يسبب anti-D ارتكاسات نقل دم انحلالية شديدة ومميتة (HTRs) وداءاً انحلالياً للجنين وحديث الولادة (HDFN). إن الأشخاص سلبيي D (D-) الذين ينقل لهم كريات حمر إيجابية D (D+) يشكل ٣٠٪ منهم على الأقل anti-D.

هذا وإن بين ٨٢٪ و٨٨٪ من القوقاز الأوربيين وأمريكا الشمالية ونحو ٩٥٪ من الأفارقة السود هم D+. كما يرى المستضد D بكثرة في الشرق الأقصى ويبلغ ١٠٠٪ في بعض الشعوب.

يتباين التعبير عن مستضد D كمياً. حتى في الأنماط الظاهرية الشائعة توجد تغيرات كمية لـ D سهلة الكشف، مع تعبير أقل عن D بوجود C (الجدول ٤).

الأسس الجزيئية للتعدد الشكلي للـD: ينجم النمط الظاهري -D عن غياب بروتين RhD. مما يفسر عدم كشف مستضد مرافق لـ D. ونتيجة لذلك فان الرمز d يدل على غياب D. قد يكون الأشخاص RhD+ متماثلي الأمشاج أو

النمط الفرداتي	التواتر			
DCE	الاختزال	الإنكليز	النيجيريون	الصينيون
DCe	R1	٤٢	٦	٧٣
Dce	r	٣٩	٢٠	٢
DcE	R2	١٤	١٢	١٩
Dce	R0	٣	٥٩	٣
dcE	r''	١	نادر	نادر
dCe	r'	١	٣	٢
DCE	Rz	< ١	نادر	< ١
dCE	ry	نادر	نادر	< ١

الجدول (٤) الأنماط الفردانية الثمانية وشيوعها لدى شعوب مختلفة

متخالفي الامشاج لوجود RHD. إن ٦٦٪ من الافارقة السود D- لديهم RHD سليم، لكن هذا الجين قد يكون غير فعال نتيجة طفرة في الايكزون Exon6. هذا RHD غير الفعال يسمى RHDψ، ولا ينجم عنه بروتين D ولا مستضد D.

متغايرات D:

يوجد العديد من متغايرات D، معظمها ناجم عن طفرة في جين RHD. وقد رتبت في صفين:

١- **D الضعيف** (D^u) يعبر فيه عن كامل المستضد D لكن على نحو ضعيف لأن كل حواتم epitopes (جمع حاتمة) الـD موجودة، فالأفراد ذوو D ضعيف لا يستطيعون تشكيل anti-D عندما يُمنَّعون بمستضد D طبيعي كامل. يرافق D الضعيف غالباً استبدال حمض أميني لبروتين D في المجال العابر للغشاء أو داخل العصارة الخلوية.

٢- **D الجزئي**: يكون فيه جزء من المستضد D مفقوداً أي إنه يعبر عن بعض حواتم D يتم التعبير عنها على نحو طبيعي أو مضعف. ونتيجة فقد جزء من حواتم الـD أو معظمه فإنه يمكن للأفراد ذوي D الجزئي أن يصنعوا ضداً للحواتم التي تنقصهم بعد تمنيع بمستضد D كامل. يرافق D الجزئي وتبدلات حمض أميني في العرى الظاهرة خارج الخلوية لبروتين RhD.

الأهمية السريرية لـ anti-D:

الضد anti-D هو أهم أضداد الكريات الحمر سريرياً في طب نقل الدم بعد أضداد A,B. فله القدرة على إحداث تفاعل نقل دم انحلالي شديد ويجب ألا ينقل أبداً الدم +D إلى متلقٍ لديه أضداد D. ولما كان ما لا يقل عن ٣٠٪ من المتلقين D- الذين نقل لهم دم +D قد شكلوا أضداد D فإن الكريات الحمر +D لا تنقل منوالياً للأفراد -D.

يمكن أن يسبب ضد D داءً انحلالياً شديداً للجنين وحديث الولادة. ويحدث هذا حين تعبر anti-D IgG المشيمة في الحامل الممنعة وتسهل تخريب كريات حمر الجنين +D. وفي معظم حالات الداء الانحلالي للجنين وحديث الولادة تكون الأم قد تمنعت لتنتج anti-D بالكريات الحمر الجنينية +D خلال حمل سابق. هذه الكريات الحمر +D تدخل إلى الدوران الوالدي عبر نزف مشيمي يحدث عادة خلال الولادة، لكنه قد يحدث أحياناً باكراً في أثناء الحمل. يمكن الوقاية من التمنيع anti-D في معظم الحالات بإعطاء جرعة من الغلوبولين المناعي anti-D للأم -D بعد ولادة طفل +D على الفور. وما زالت الآلية التي يقوم بها الغلوبولين المناعي anti-D بالوقاية من التمنيع غير واضحة تماماً. ويحتمل أن يحدث ذلك بنزع الكريات الحمر الجنينية +D من الدوران الوالدي بسرعة.

في عام ١٩٧٠ عند البدء ببرنامج الوقاية من التمنيع anti-D كان معدل الوفاة ١,٢ بالألف ولادة في بريطانيا هبطت في عام ١٩٨٩ إلى ٠,٠٢ بالألف ولادة. وبغية الوقاية من الحدوث الأقل شيوعاً للتمنيع الوالدي الحادث في أثناء الحمل يمكن إعطاء الغلوبولين المناعي anti-D للمرأة الحامل D- قبل الولادة، وقد أصبحت هذه هي الخطة المتبعة في العديد من الدول.

ومن المهم جداً عدم نقل كريات حمر +D إلى فتيات -D أو إلى النساء قبل سن اليأس. وإذا أعطيت امرأة شابة -D

المستضد	الشعوب		
	الإنكليز	النيجريون	الصينيون
C	٦٨	١٧	٩٤
c	٨١	٩٩	٤٣
E	٢٩	٢٣	٣٦
e	٩٨	٩٩	٩٦

الجدول (٥) شيوع مستضدات C,c,E,e في ٣ شعوب.

منتجات دم +D يجب إعطاؤها العلوبولين المناعي anti-D مباشرة.

مستضدات C,c,E,e (RH2,RH3,RH4,RH5):

مستضدات C,c هي ناتج ألائل RHCE، ونسبة شيوعها لدى المتبرعين بالدم في بريطانيا ٨١٪ و ٦٨٪ على التوالي. وشيوع c لدى الأفارقة السود أعلى بكثير من شيوع C في حين أن العكس يحدث في شرقي آسيا (الجدول ٥) يمثل E,e زوجاً آخر من ألائل RHCE، وشيوع e في كل الشعوب أكثر بكثير من شيوع E (الجدول ٥).

الأهمية السريرية لأضداد CcEe: لكل أضداد Rh القدرة على إحداث تفاعل نقل دم انحلالي وداء انحلالي في الجنين وحديث الولادة. وحين نقل دم لمريض لديه أضدادRh يجب أن يقدم له دم سلبي المستضدات كلما كان ذلك ممكناً. و-anti c هي أهم مستضدات Rh سريرياً بعد anti-D وتسبب غالباً داء انحلالياً شديداً للجنين وحديث الولادة، في حين يندر أن تسبب anti-C,E,e ذلك، وهو إن حدث كان خفيفاً.

مستضدات Rh الأخرى:

من مستضدات Rh الـ ٤٩ المعروفة من قبل الجمعية العالمية لنقل الدم ISBT، نسبة شيوع ٢٠ منها بين ١٪ و٩٩٪ في مجموعة عرقية كبيرة واحدة على الأقل، و٢١ منها مستضدات نادرة و٨ منها مستضدات عالية الشيوع.

ثالثاً- الزمر الدموية الأخرى:

ABO وRh هي أكثر النظم الدموية أهمية سريرية والمعروفة جيداً، وما زال هناك ٢٧ نظاماً آخر بدرجات مختلفة من الأهمية السريرية والبيولوجية (انظر جدول١)

١- نظام Kell:

مستضد K أو KEL1 هو المستضد الرئيس في نظام Kell، وأول مستضد زمرة دموية حدد بعد اكتشاف مضاد الغلوبولين عام ١٩٤٦. يتألف اليوم نظام Kell من ٢٧ مستضداً مرقمة من KEL1 إلى KEL27.

يتوضع جين KEL على الصبغي ٧ ويتألف من ١٩ ايكزون لمتتاليات مرمزة.

مستضدات نظام Kell: مستضد K (KEL1) يوجد في نحو ٩٪ من الأوربيين الشماليين و٥,١٪ لدى الشعوب من أصل إفريقي وهو نادر في شرقي آسيا. المستضد K (KEL2) مرافق لـ K ونسبة وجوده كبيرة في كل الشعوب. ويوجد Kp^a (KEL3) في نحو ٢٪ من القوقازيين وغير موجود لدى الأفارقة واليابانيين. والمستضد Kp^b (KEL4) موجود بنسب عالية في كل الشعوب. أما Kp^c (KEL21) فمستضد قليل الوجود جداً. و Js^a (KEL6) غالباً يقتصر وجوده على الشعوب من أصل إفريقي ونسبة مشاهدته في الأمريكان الأفارقة نحو ١٦٪. Js^b (KEL7) نسبته عالية في كل الشعوب.

أضداد نظام Kell: أضداد نظام Kell مهمة سريرياً لأنها قادرة على إحداث داء انحلالي شديد للجنين وحديث الولادة وكذلك تفاعل نقل دم انحلالي. المرضى الذين لديهم أضداد نظام Kell يجب أن ينقل لهم دم سلبي المستضد كلما كان ذلك ممكناً. أضداد نظام Kell عادة IgG مع سيطرة IgG١.

يختلف الداء الانحلالي للجنين وحديث الولادة الناجم عن anti-K عن الداء الناجم عن anti-D؛ إذ يرافقه تركيز منخفض من بيليروبين السائل الأمنيوسي مقارنة مع تركيز البيلبروبين عن anti-D بالشدة نفسها. ولا يلاحظ بيليروبين الدم بعد الولادة في الولدان المصابين بفقر دم ناجم عن -anti K. كما تنقص الشبكيات وأرومات الحمر في الداء الناجم عن anti-K مقارنة مع الداء الانحلالي للجنين وحديث الولادة المحدث بـ anti-D.

٢- نظام Duffy:

تتوضع مستضدات نظام Duffy على غليكوبروتين مرمز بجين Duffy (DARC) وهي Fy^a (FU1) وFy^b (FY2).

أضداد **anti-Fy^a, anti-Fy^b:** anti-Fy^a ضد شائع نسبياً وanti-Fy^b نادر. وقد تسبب anti-Fy^a,anti-Fy^b تفاعل نقل دم

انحلالي عاجل أو آجل. وهو خفيف الشدة وقد يسبب بعضها الموت. هذه الأضداد مسؤولة أيضاً عن داء انحلالي للجنين وحديث الولادة تتفاوت درجاته من خفيف إلى شديد.

٣- نظام Kidd:

Jk^a(JK1),Jk^b(JK2),anti-Jk^a,anti-Jk^b

Jka وJkb هي ناتج ألائل نسبة شيوعها متماثل في معظم الشعوب.

أضداد Kidd خطرة لأنها قد تسبب تفاعل نقل دم انحلالي عاجل شديد. وهي أيضاً سبب شائع جداً لتفاعل نقل دم انحلالي آجل، قد يحدث لأنها غالباً غير قابلة للكشف بسبب ميلها إلى التراجع إلى مستوى منخفض أو غير قابل للكشف في البلازما. ونادراً ما تسبب anti-Jk^a,anti-Jk^b داء انحلالياً شديداً للجنين وحديث الولادة.

٤- نظام MNS:

MNS هو نظام زمرة دموية بالغ التعقيد يضم ٤٥ مستضداً. يعود معظم التعقيد إلى التوليف بين جينات متماثلة شديدة الارتباط.

المستضدات M وN هي مستضدات مترافقة ومتعددة الشكل في كل الشعوب التي فحصت، تواتر النمط الشائع لدى القوقازيين مثلاً هو: M+N+:50%,M+N-:28%,M-N-:22%.

anti-M ضد طبيعي الحدوث شائع نسبياً في حين أن anti-N نادر نسبياً. معظم anti-M,N غير فعالة بدرجة ٣٧ْم وغير مهمة سريرياً، يمكن إهمالها بممارسة نقل الدم، وحين تصادف أضداد M أو N فعالة بدرجة ٣٧ْم يجب تقديم دم موافق باختبار مضاد الغلوبولين المباشر. من القليل جداً أن يكون لـ anti-M,anti-N شأن في حدوث تفاعل نقل دم انحلالي عاجل وآجل، وanti-M نادراً ما كان مسؤولاً عن داء انحلالي شديد للجنين وحديث الولادة.

S,s هي زوج آخر من المستضدات المرافقة لنظام MNS، النمط الظاهري الشائع لدى القوقازيين هو: S+s-11%,S+s+44%,S-s+45%.

الأضداد **Anti-S,s** هي عموماً أضداد IgG فعالة بدرجة ٣٧ْم، وكانت السبب في تفاعل نقل دم انحلالي كما كانت السبب في أشكال شديدة ومميتة من الداء الانحلالي للجنين وحديث الولادة.

٥- نظام Diego:

مستضدات نظام Diego الـ ٢١ أهمها Di^a(DI1),Di^b(DI2)، **أضداد** anti-Di^a,anti-Di^b وDi^a هو مستضد Diego الأساسي، وهو نادر جداً في شعوب أوربا وإفريقيا لكنه شائع بمعدل ٥٪ لدى الصينيين واليابانيين ونسبته مرتفعة في الشعوب الأصلية لشمال أمريكا وجنوبها، Di b مستضد عالي الشيوع في معظم الشعوب.

قد يسبب Anti-Di^a الموجود لدى ٣,٦٪ من المرضى الذين ينقل لهم الدم المتكرر في البرازيل داء انحلالياً شديداً للجنين وحديثي الولادة. أما Anti-Di^b فنادراً ما يكون مسؤولاً عن داء انحلالي جدي للجنين وحديثي الولادة.

٦- نظام Lewis:

مستضدات Lewis هي بنى كربوهيدراتية محمولة على غليكوليبيد.

هناك أربعة أنماط ظاهرية لـ Lewis هي:

* Le(a+b-) - Le(a-b+) - Le(a+b+) - Le(a-b-).

وأضداد Lewis التي تتشكل فقط في الأفراد الذين كرياتهم الحمر Le(a-b-) غير مهمة سريرياً لأنها نادراً ما تكون فعالة بدرجة ٣٧ْم.

مستضدات لا تنتمي إلى نظام زمرة دموية:

إضافة إلى المستضدات التي تنتمي إلى ٢٩ نظام زمرة دموية هناك عدة مستضدات لا تنتمي إلى نظام. وهي غالباً مستضدات ذات شيوع عالٍ جداً أو منخفض جداً. أضداد المستضدات عالية الشيوع هي مشكلة في نقل الدم إذ يكون إيجاد دم موافق صعباً جداً.

هناك ١٩ مستضداً مترافقاً ومعدل شيوع أقل من ١٪ ولم يتبين أنها تنتمي إلى نظام زمرة دموية. معظم أضداد هذه المستضدات ليست مهمة سريرياً.

نقل الدم ومشتقاته ومضاعفات نقل الدم

نزار مصاصاتي

يتكون الدم من خلايا (كريات حمر وكريات بيض وصفيحات دموية) وبلازما. وبفضل تقدم وسائل فصل مكونات الدم ومشتقاته وطرقه أصبح نقل الدم الكامل - الذي عرف في بدء استخدام نقل الدم - قليل الاستعمال، وأصبحت مكونات الدم ومشتقاته بدائل أكثر استعمالاً وأكثر فائدة في كثير من الحالات.

مكونات الدم ومشتقاته:

تفصل مكونات الدم في أوعية من اللدائن (بلاستيكية) خاصة ثنائية أو ثلاثية بشروط تضمن سلامة الدم من أي تلوث جرثومي. وبفضل هذه التقنية **يمكن فصل:**

- ركازة الكريات الحمر culot globulaire.
- ركازة الصفيحات concentré plaquettaire.
- ركازة العامل المضاد للناعور A.

١- الدم الكامل:

يقطف الدم الكامل على محلول مضاد للتخثر، ويستخدم لهذه الغاية محضر ACD في أغلب الأحيان، وهو يتألف من حمض الليمون وليمونات الصوديوم وسكر "دكستروز"، ويجب أن يكون الحد الأدنى لخضاب الدم ١٢,٥غ. يستخدم الدم الطازج في الساعات الأولى من قطفه لتحضير بعض المشتقات قصيرة متوسط العمر (الصفيحات الدموية - عامل مضاد الناعور A).

يحفظ الدم بدرجة حرارة +٤ْم مدة ٢١ يوماً. وهو يحتفظ بـ ٧٠٪ من الكريات الحمر في هذه الفترة.

٢- العناصر الدموية:

أ- ركازة الكريات الحمر: يقطف الدم في أكياس من اللدائن خاصة ثنائية أو ثلاثية، وتفصل البلازما عن الكريات الحمر. ويجب أن تحوي ركازة الكريات الحمر ٣٠غ من خضاب الدم في كل ١٠٠مل من الركازة. وتعلق الكريات الحمر في البلازما أو في محلول عادي التوتر.

(١)- يجب أن تحوي ركازة الكريات الحمر في البلازما ٨ ملايين كرية حمراء في كل مم٣. كما يجب ألا يزيد حجم البلازما المتبقي مع محلول مضاد التخثر عن ١٠٠-١٥٠مل. تستخدم ركازة الكريات الحمر في علاج فاقات الدم على نحو خاص.

(٢)- ركازة الكريات الحمر المغسولة: تفصل البلازما بالتثفيل، وتغسل الكريات الحمر ٣ مرات في محلول ملحي، ثم تعلق في محلول عادي التوتر. يجب أن يستخدم هذا المعلق مباشرة بعد تحضيره. ويستطب خصوصاً في فقر الدم الانحلالي بأضداد ذاتية.

(٣)- دم منزوع الكريات البيض والصفيحات الدموية: تنزع هذه العناصر من الدم بالتثفيل وباستعمال مصافٍ خاصة، ويستخدم لملافاة الارتكاسات التالية لوجود الكريات البيض والصفيحات الدموية التي تتظاهر بالعرواءات والحمى. ويجب أن يحوي المحضر أقل من ١٠٠٠ كرية بيضاء وأقل من ٥٠,٠٠٠ صفيحة دموية في المم٣.

ب- ركازة الصفيحات الدموية: يُحصل على ركازة الصفيحات الدموية بتثفيل الدم تثفيلاً سريعاً بعد قطفه مباشرة. ويجب أن تحوي هذه الركازة ١,٠٠٠,٠٠٠ صفيحة دموية في كل مم٣، وهي تستخدم في علاج النزوف الحادة التالية لنقص صفيحات الدم.

ج- كريات حمر معروفة النمط الظاهري phénotype: كريات حمر معروفة الزمرة ABO وRh مع خمسة أنماط ظاهرية لأكثر الزمر أهمية من الناحية المناعية والمسؤولة عن تكوين أضداد ذات قدرة عالية على حل الكريات الحمر، أهمها (anti Kill - anti c - anti e - anti E).

٣- البلازما:

تفصل البلازما عن الدم الكامل، وتنقل بأكياس خاصة من اللدائن مع الحفاظ على كل شروط النظافة في أثناء قطف الدم وفصل البلازما عن الكريات الحمر.

وتُحضر من البلازما عدة مشتقات سواء بطريقة الترسيب بالكحول (طريقة كون Kohn) أم بطريقة فصادة البلازما plasmaphérèse.

تحفظ البلازما بطرائق مختلفة:

أ- البلازما السائلة: يسهل فصل البلازما السائلة وحفظها: إذ لا يحتاج تحضيرها إلى أي تقنية خاصة أو معقدة. ولكن مواصفات بعض المكونات تتغير بسرعة في البلازما السائلة، ولهذا يجب أن تستخدم خلال شهر من تحضيرها وفصلها عن الدم.

ب- البلازما المجمدة: تحفظ البلازما المجمدة في درجة حرارة -٢٥ْم، وهي تحافظ على مواصفاتها على نحو جيد مدة طويلة، ولكن الصعوبة تكمن في إزالة التجمد décongélation، لذلك يستخدم تجميد البلازما مرحلة أولى

للحصول على البلازما المجففة.

ج- البلازما المجففة: تحافظ البلازما المجففة على معظم مكونات البلازما على نحو جيد ولاسيما على الجزء البروتيني ولمدة طويلة، وتقدم في أوعية خاصة قياسها ٣٥٠ مل و١٥٠مل.

ويحضر من البلازما الكاملة:

(١)- مصل الألبومين: باستخدام طريقة كون Kohn بالترسيب بالكحول، ويحفظ بدرجة حرارة +٤°م مدة ثلاث سنوات. لمصل الألبومين شأن مهم في الحفاظ على الضغط الحلولي كما أنه ينقل الأمراض الخمجية التي تنقلها البلازما.

(٢)- الغلوبولينات المناعية: تحضر بطريقة كون Kohn بالترسيب الكحولي، وتستخدم في علاج الأمراض الخمجية كالسعال الديكي والتهاب الغدة النكفية والحصبة...إلخ.

(٣)- مولد الفيبرين "فبرينوجين": يُحصل على مولد الفيبرين بالترسيب بالكحول بطريقة كون Kohn، ويحفظ بالتجفيف.

(٤)- العامل المضاد للناعور A: يحضر من البلازما مباشرة بعد فصلها عن الدم في الساعات الثلاث الأولى. يفضل الحصول على العامل المضاد للناعور A عن طريق الترسيب بالبرودة cryoprécipitation.

(٥)- المكون PPSB: الذي يحوي عوامل التخثر التالية:

بروترومبين II، بروكونفرتين VII(proconvertine)، عامل Stewart ستيوارت X، العامل المضاد للناعور IX B.

يحضر بإجراء امتصاص البلازما على فوسفات ثلاثية الكالسيوم.

استطبابات نقل الدم:

يفرض تعدد مكونات الدم ومشتقاته معرفة دقيقة بالفيزيولوجيا المرضية: لكي يتم اختيار المكون الضروري والمناسب.

هناك **أربعة استطبابات** رئيسية لنقل الدم أو أحد مكوناته:

١- إعادة تكوين حجم الكتلة الدموية إثر التعرض لنزف حاد بإجراء نقل دم كامل.

٢- معاوضة النقص الحاد في حجم البلازما بسبب التعرض لصدمة غير نازفة: حروق واسعة أو كسور متعددة أو هرس عضلي.

٣- إعادة القدرة للدم على توفير أكسجة نسج البدن: فاقات الدم المزمنة.

٤- تعويض نقص أحد عوامل التخثر أو الصفيحات الدموية.

١- نقل الدم الكامل: يستخدم نقل الدم الكامل لتعويض النقص الحاد في حجم الكتلة الدموية إثر التعرض لنزف دموي حاد، ويجب - مع نقل الدم ومحاولة تعويض حجم الكتلة الدموية - العمل على إيقاف النزف باللجوء إلى أسلوب جراحيّ مناسب.

إن رد الفعل الأول للبدن على النزف الحاد هو التقلص الوعائي في أماكن عديدة وواسعة من الجسم لمحاولة تعويض نقص حجم الكتلة الدموية وتوفير حسن تروية الأنسجة الأساسية.

وحين استمرار النزف يفقد البدن قدرته على المعاوضة ثم على تحمل استمرار النزف. وتعكس العلامات السريرية (النبض والضغط الشرياني) الحالة الفعلية للمريض أكثر مما تفعله الفحوص الحيوية أو المخبرية (تعداد الكريات الحمر وخضاب الدم والهيماتوكريت).

يدل هبوط الضغط الشرياني إلى ١٠سم أو ٨ سم على فقد ٣٠٪ من حجم الكتلة الدموية: أي ما يعادل ١٥٠٠مل من الدم. واستمرار هبوط الضغط الدموي حتى ٥ سم يعكس فقد ٢-٢,٥ لتر من الدم.

٢- نقل مشتقات الدم في الصدمات غير النازفة: يحدث في هذه الحالة نقص حاد في حجم الكتلة الدموية على حساب البلازما؛ ويبقى عدد الكريات الحمر طبيعياً، وتحافظ على قدرتها على نقل الأكسجين. كما يحدث في الحروق الواسعة، ويؤدي فقد البلازما إلى تركّز الدم hémoconcentration.

تعالج الصدمة بنقل البلازما أو مصل الألبومين، مع محاليل عادية التوتر على نحو مناسب.

٣- نقل الدم في فاقات الدم المزمنة: يعالج النقص الشديد في تعداد الكريات الحمر مع نقص أكسجة نسج البدن بنقل ركازة الكريات الحمر مع محاولة علاج سبب فقر الدم (عوز الحديد أو حمض الفوليك أو الفيتامين B12 أو البيريدوكسين أو المركّبات الستيروئيدية).

وتستخدم ركازة الكريات الحمر في علاج:

أ- نقص تنسج النقي.

ب- نقص تنسج السلسلة الحمراء.

ج- الآفات الدموية الوراثية.

د- فاقات الدم السمية أو الالتهابية.

هـ- فقر الدم التالي لإصابة ورمية خبيثة (لمفومات، ابيضاضات الدم الحادة والمزمنة، ورم نقوي متعدد). ولاسيما

لدى المرضى الذين يخضعون لعلاج كيميائي مثبط لتصنيع عناصر الدم في نقي العظم.

٤- نقل الدم ومشتقاته في حالات عوز أحد عوامل التخثر أو الصفيحات الدموية:

أ- نقص أحد عوامل التخثر:

يجب أن يهدف العلاج إلى توفير المقدار الضروري من العامل المسؤول عن حدوث النزف وتعويض حجم الكتلة الدموية.

(١)- عوز العامل المضاد للناعور A:

● يبلغ عوز العامل ٥٪ من المقدار الطبيعي، متوسط عمر العامل ٨-١٠ ساعات.

● يجب رفع نسبة العامل المضاد للناعور A إلى ٣٠٪؛ مما يتطلب نقل ١٠٠٠مل من البلازما مرتين في اليوم. غير أن تحضير العامل المضاد للناعور A بطريقة الترسيب بالبرودة أصبح البديل الأكثر استخداماً لمعالجة المرضى المصابين بالناعور

(٢)- عوز العامل المضاد للناعور B: متوسط عمر العامل IX ٢٤ ساعة، لا يتخرب في أثناء حفظ الدم. يعالج العوز باستخدام المركّب PPSB الذي يحوي العوامل التالية (بروترومبين وبروكونفرتين وعامل ستيوارت وعامل مضاد الناعور B).

(٣)- عوز الفيبرينوجين: يبلغ مقدار الفيبرينوجين الطبيعي ٢-٤غ في اللتر. يحدث العوز في إصابات الكبد المتقدمة وفي انحلال الفيبرين الحاد أو تحت الحاد. ويعالج بنقل الفيبرينوجين ومعاوضة حجم الكتلة الدموية وإنزيمات نوعية تشل انحلال الفيبرين الحاد أو تحت الحاد inhibiteur de Kuntz وحمض الأمينوكابروئيك.

ب- قلة الصفيحات الدموية:

تحدث أحياناً نزوف حادة تالية لنقص تعداد الصفيحات الدموية نقصاً شديداً يصل إلى حدود ١٠,٠٠٠ صفيحة دموية في كل مم³، ويعجز نقل الدم الكامل الطازج عن تصحيح النقص في الصفيحات الدموية وتوفير الارقاء المناسب.

ويعدّ استخدام ركازة الصفيحات الدموية التي تحوي ١,٠٠٠,٠٠٠ صفيحة دموية في المم³ الحل الأفضل؛ إذ يؤدي إلى رفع تعداد الصفيحات الدموية إلى ٥٠,٠٠٠ صفيحة في كل مم³. وتستخدم ركازة الصفيحات الدموية على نحو خاص في علاج قلة الصفيحات الدموية الأساسي المناعي وابيضاضات الدم وقلة الصفيحات الدموية التالية لعلاج الأورام بالأدوية الكيميائية.

تقنية نقل الدم:

١- قطف الدم:

يجب التقيد عند قطف الدم **بالتعليمات التالية:**

● عمر المريض.

● عدد مرات التبرع ٣ - ٤ مرات في العام الواحد.

● حجم الدم المقطوف ٢٥٠ - ٤٠٠ مل.

يجب تجنب قطف الدم من الأشخاص المصابين بأحد الأمراض التالية: ارتفاع الضغط الشرياني والتهابات الكبد الفيروسية والإفرنجي والملاريا ونقص المناعة المكتسب وأخماج جرثومية مختلفة وآفات تحسسية خاصة (رئوية، جلدية) والحمل.

٢- مضادات التخثر:

أ- محضر ACD الذي يتألف من ليمونات الصوديوم وسكر (دكستروز).

يؤثر المحضر ACD في شوارد الكلسيوم لمنع تخثر الدم، ويوفر السكر حسن استقلاب الكريات الحمر في أثناء حفظ الدم. يحفظ الدم بهذه الشروط ٢١ يوماً بدرجة حرارة +٤مْ، وسمحت إضافة مادة الأدنين بنسبة ٠,٢٧٥غ إلى كل وحدة بحفظ الدم حتى ٣٥ يوماً.

يحافظ الدم في مدة حفظه على ٧٠٪ من مجموع الكريات الحمر. ولكنه يفقد الكريات البيض وصفيحات الدم وغالبية عوامل التخثر.

ب- الهيبارين: يؤثر الهيبارين في مستويات مختلفة بصفة مضاد تخثر. لا يتجاوز متوسط عمر الهيبارين ٤٨ ساعة؛ ولهذا السبب يفضل استخدامه في العمليات الجراحية ولاسيما القلبية التي تحتاج إلى دوران خارج البدن. للهيبارين مضاد ترياق هو سلفات البروتامين.

٣- سلامة الدم من التلوث الجرثومي:

يجب الالتزام بكل وسائل التعقيم لمنع أي تلوث جرثومي في الدم سواء في أثناء قطف الدم أم حين نقله أو حفظه، ويفضل أخذ عينات عشوائية في أثناء حفظ الدم لمراقبة سلامته من أي تلوث جرثومي طوال فترة حفظه.

الزمر الدموية الرئيسية:

١- نظام ABO:

يحدد وجود المستضد A وB أربعة أنماط وراثية في الزمرة ABO، هي (O-AB-B-A). لا يحوي المصل الأضداد المقابلة للمستضد الموجود على الكريات الحمر للشخص نفسه؛ ولكنه يحوي دائماً الضد المقابل للمستضد الغائب عن الكريات الحمر.

وتبدأ الأضداد بالتكون في البدن بدءاً من الشهر الخامس بعد الولادة.

أ- الزمر الثانوية في النظام ABO: بيّن "فون دنغرن" أن للمستضد A شكلين (نموذجين مختلفين A1 وA2). وبيّن أيضاً أن ٢٠٪ من الأشخاص من الزمرة A هم في الواقع من النموذج A2 وأن ٢٥٪ من الأشخاص AB هم من النموذج A2B.

ويحوي الضد A المشترك مزيجاً من نوعين من الأضداد:

- الضد A الذي يرص كل الكريات الحمر من الزمرة A أو AB.
- الضد A1 الذي يرص كل الكريات الحمر من الزمرة A1 أو A1B.

× يُحصل على **الضد A1** عن طريق إجراء امتصاص الضد المشترك A على كريات حمر من الزمرة A2. إن للتمييز بين ما تحت الزمرتين A1 وA2 أهمية بالغة في نقل الدم بسبب الحوادث المناعية التي تؤدي إليها.

ب- المستضد H: يوجد المستضد H على الكريات الحمر من الزمرة O، ولا يوجد إلا بكمية قليلة جداً في الكريات الحمر من الزمرة A أو B.

ج- مستضدات النظام ABH: توجد المستضدات في البدن **بشكلين مختلفين:**

الأول قابل للانحلال في الماء، ويوجد لذلك في عدة مفرزات في البدن.

والثاني قابل للانحلال في الكحول، ويوجد في خلايا الدم المختلفة (كريات حمر وكريات بيض وصفيحات دموية) وفي خلايا عديدة من خلايا البدن: ولاسيما خلايا الجهاز الشبكي البطاني والعديد من الخلايا الظهارية.

د- الجهاز المفرز ABH: توجد المستضدات ABH في الكريات الدموية وفي بعض مفرزات البدن: ولاسيما اللعاب بسبب وجود جين خاص يطلق عليه اسم "جين مفرز".

وهكذا تم تعرف جهاز مناعي مستقل يطلق عليه الجهاز المفرز لمستضدات النظام ABH. والشخص المفرز من الزمرة A لديه في لعابه مستضد الزمرة A وكذلك الأمر بالنسبة إلى الزمرة B لديه في لعابه مستضد الزمرة B.

٢- النظام Rh:

في العام ١٩٤٠ حقن لاندشتاينر Landsteiner وفينر Weiner كريات حمراً من القرد Macacus إلى أرنب، وحصل من مصل الأرنب على أضداد ترص كريات القرد الحمر، وترص الكريات الحمر لدى ٨٥٪ من الأشخاص. وهكذا تم تعرف زمرة دموية مشتركة بين القرد والإنسان.

وبعدها تم تعرف الأضداد نفسها لدى بعض الأفراد الذين تعرضوا لنقل دم أو بعد الحمل لدى النساء بسبب تنافر الدم بين الأم والجنين (أم Rh- جنين Rh+). ثم تم تعرف مستضدات جديدة بوساطة أضداد مناعية تتكون في البدن بعد نقل الدم منها anti C -anti E -anti e.

مضاعفات نقل الدم:

يؤدي نقل الدم إلى نوعين من المضاعفات:

١- **مضاعفات فورية**: بسبب نقل دم مجرثم أو تنافر زمر دموية (مضاعفات مناعية).

٢- **مضاعفات متأخرة**: أهمها آفات خمجية مختلفة مثل التهابات الكبد الفيروسية، وعوز المناعة المكتسب.

١- تنافر الزمر الدموية:

يقع تنافر الزمر الدموية في أربع حالات:

أ- التنافر في النظام ABO: إن الأضداد الطبيعية الموجودة في مصل المستقبل مسؤولة عن انحلال الكريات الحمر الموجودة في الدم المعطى في النظام ABO، ومنه القاعدة الأساسية: يجب ألا يوجد في الكريات الحمر في دم المعطي مستضد مقابل للأضداد الموجودة في دم المستقبل.

إن شخصاً من الزمرة O يستطيع التبرع بالدم لشخص من زمرة O، ويمكن أن يتبرع لشخص من الزمرة A أو الزمرة B وكذلك الزمرة AB.

وشخص من الزمرة A يستطيع التبرع بدمه لشخص من الزمرة A، ويمكن التبرع لشخص من الزمرة AB.

وشخص من الزمرة B يستطيع إعطاء دمه إلى شخص من الزمرة B، ويمكن أن يتبرع لشخص من الزمرة AB.

وشخص من الزمرة AB لا يستقبل الدم إلا من الزمرة AB.

إن الأضداد طبيعية في النظام ABO، وأي اختلاف أو تنافر في زمر هذا النظام يؤدي حتماً إلى مضاعفة خطرة. وليس للأضداد في دم المعطي أي محذور في جسم المستقبل: لأن هذه الأضداد تتمدد في البلازما، وتمتص على المستضدات الموجودة في مختلف خلايا أنسجة البدن.

ب- المعطي العام الخطر: تحدث مضاعفات انحلالية خطرة تالية لنقل دم من الزمرة O إلى شخص من الزمرة A وسبب المضاعفة يعود إلى وجود الضد anti A من طبيعة مناعية إضافة إلى الضد anti A الطبيعي الموجود في الزمرة O.

ويتكون الضد المناعي بسبب تأثير مواد خارجية عن البدن أو بسبب الحمل لدى أم من زمرة O وجنين من الزمرة A.

تتكون الأضداد المناعية خلال ٥-١٠ أيام بعد التحريض المناعي، وتبقى في البدن من عدة أسابيع حتى عدة سنوات، ويطلق على حامل الدم من الزمرة O الذي يحوي أضداد anti A مناعية اسم "معطٍ عام خطر".

ج- وجود أضداد مناعة ذاتية: يؤدي نقل مستضد مع الدم إلى شخص ليس لديه هذا المستضد إلى تكوين أضداد مقابلة.

والمستضد الأكثر شيوعاً هو المستضد D في الزمرة Rh، وهو ما يحدث بعد نقل دم +Rh إلى شخص -Rh أو بسبب تنافر حامل -Rh وجنين +Rh.

ويعدّ نقل الدم والحمل الأسباب الرئيسية لتكون الأضداد المناعية الذاتية، وتزداد نسبة حدوثه وتركيز الأضداد في الدم مع تكرار نقل الدم وتكرار الحمول.

د- أضداد طبيعية نادرة Le^a: لا تؤدي هذه الأضداد إلى مضاعفات مناعية خطرة، ولكنها تتظاهر بعرواءات وترفع حروري. ويكون نقل الدم غير مجدٍ بسبب قصر عمر الكريات الحمر بتأثير هذه الأضداد.

تشخيص الآفة الانحلالية: تحدث المضاعفة الانحلالية حين وجود مستضد مع ضد مقابل. وتحدد طبيعة المستضدات ونسبة تركيزها في الدم شدة الانحلال ومكانه داخل الأوعية أو داخل النسج.

العلامات السريرية: علامات البدء، هي: العرواء والترفع الحروري والآلام البطنية.

تكون الأضداد في الانحلال داخل الأوعية الدموية ذات قدرة حالة عالية وتركيز عالٍ في الدم، ويتظاهر الانحلال بـ:

- وهط دوراني آني وفوري، وهو ما يميزه من تجرثم الدم الذي يتأخر فيه الوهط الدوراني ٣-٤ ساعات.
- متلازمة نزفية بسبب انحلال الفيبرين.
- انقطاع البول.

أما في **الانحلال داخل النسج** فإن الخضاب يتحول بعد تخرب الكريات الحمر في خلايا الجهاز الشبكي البطاني إلى **بيليروبين** غير مباشر ما يؤدي إلى ظهور:

- يرقان مباشرة بعد نقل الدم.
- يرقان في اليوم التالي لنقل الدم.
- يرقان متأخر في اليوم الخامس أو السادس.
- شح البول.

العلامات المخبرية:

١- في الانحلال داخل الأوعية:

- ارتفاع خضاب البلازما hemoglobinemia.
- بيلة خضابية حين يتجاوز خضاب البلازما عتبة كلوية تبلغ ١٥٠ملغ في كل ١٠٠مل من البلازما.

٢- الانحلال داخل النسج:

ارتفاع البيليروبين اللا مباشر. وتتناسب شدة اليرقان مع طبيعة الأضداد وتركيزها في الدم.

التشخيص: يعتمد تشخيص المضاعفات الناتجة على النقاط التالية:

١- فحص عينات دم المريض قبل نقل الدم وبعده.

٢- معلومات عامة عن المريض وطبيعة المرض الذي تطلب نقل الدم.

٣- الأعراض السريرية التي رافقت الحادث المناعي وحجم الدم المنقول والحوادث المناعية السابقة.

٢- المضاعفات غير المناعية:

أ- نقل دم مجرثم: يؤدي إلى صدمة سمية تتظاهر بوهط وعائي دوراني قد يتأخر ٣-٤ ساعات بعد نقل الدم؛ دون وجود أعراض انحلالية. فحص الدم المباشر الجرثومي يؤكد التشخيص، ويمكن اللجوء بعدها إلى زرع الدم.

ب- زيادة العبء الدوراني: تحدث هذه المضاعفة لدى المسنين أو المصابين بارتفاع الضغط الشرياني، ويتظاهر العبء الدوراني الزائد بضيق نفس ونوب سعال وازرقاق وانتباج الأوردة الوداجية. يجب وقف نقل الدم حين حدوث هذه الأعراض وإجراء العلاج المناسب.

ج- الانسمام بالسيترات: تتراكم السيترات مع نقل الدم المتكرر الذي يمكن أن يؤدي إلى انسمام العضلة القلبية وترسب الكلسيوم. تعالج الحالة بإعطاء مركّبات الكلسيوم على نحو كافٍ ومناسب.

د- ارتفاع البوتاسيوم: يرتفع البوتاسيوم في الدم في أثناء حفظه، ويؤدي إلى مشكلة خاصة لدى المرضى الذين يعانون من إصابة قلبية أو كلوية.

هـ- الصمات: وهي صمات فيبرينية يمكن الوقاية منها باستخدام مصافٍ مناسبة، أو صمات غازية في أثناء نقل الدم.

و- التهاب الوريد الخثري ولاسيما بعد نقل الدم المديد.

ز- متلازمة عرواء مع ترفع حروري: تالٍ لوجود الكريات البيض أو الصفيحات الدموية، ويمكن أن يرافقها آلام عضلية. تتراجع تلقائياً بعد عدة ساعات.

ح- نقص صفيحات الدم: يظهر نقص الصفيحات بعد ٥-٧ أيام من نقل الدم؛ ولاسيما لدى النساء بعد حمل متكرر، ويبدو أنه تالٍ لوجود أضداد مقابلة للصفيحات التي تتكون بسبب الحمل.

ط- الداء الهموسيديريني hémosidérose: يترسب الحديد في خلايا الجهاز الشبكي البطاني في الطحال والكبد خاصة، ويؤدي استمرار ترسب الحديد إلى تليف خلايا عديدة في البدن؛ ولاسيما الخلايا الظهارية épithéliales، وتأذٍّ خلوي غير قابل للتراجع.

ي- أعراض تحسسية غير نوعية تأخذ شكل: حكة واندفاعات جلدية ووهط وعائي دوراني.

ك- الأمراض الخمجية ونقل الدم:

(١)- التهابات الكبد الفيروسية: تنتقل هذه الأخماج عن طريق نقل الدم الكامل أو نقل البلازما أو ركازة الكريات الحمر أو ركازة الصفيحات الدموية أو الفيبرينوجين. ولكن مصل الألبومين والغلوبولينات المناعية لا تنقل هذه الأخماج.

● **التهاب الكبد A**: تمتد فترة الحضانة حتى شهر، ويعتمد التشخيص على الأعراض السريرية وكشف الأضداد من النمط IgM أو IgG، ويعدّ وجود الأضداد من النمط IgM دليل إصابة حديثة في حين أن وجود الأضداد IgG دليل على الإصابة القديمة.

● **التهاب الكبد B**: تمتد فترة الحضانة من ٤-٥٠ أسبوعاً، والإصابات فرادية، وليست بشكل جائحة، وتختلف الأعراض بين إصابة تحت سريرية حتى الإصابات الشديدة.

ولكشف الحمة B يجب:

× كشف المستضدات Hbs AG

Hbe Ag

× الكشف عن الأضداد HBs Ab (IgM - IgG)

HBc Ab

Hbe Ab

● **التهاب الكبد C**: العامل المسبب هو الفيروس C الذي يسبب التهابات كبد بعد نقل الدم أو بعد الحقن بأدوات ملوثة. يحمل ١-٣٪ من المتبرعين بالدم الفيروس C. وتتحول الإصابة في ٥٠٪ من المصابين بالتهاب الكبد C التالي لنقل الدم إلى التهاب كبد مزمن، وتتحول الإصابة في ٢٠٪ منهم إلى تشمع كبد.

الكشف المصلي:

لا تظهر الأضداد إلا بعد فترة ٥-٦ أشهر من التعرض للعدوى، وتكشف عن طريق إنزيمي ELISA أو بطريقة المناعة الشعاعية Rim.

١- الإفرنجي: قد ينتقل المرض في أثناء مرحلة تجرثم الدم قبل ظهور الأعراض السريرية أو المناعية.

ويتلف العامل الممرض بحفظ الدم بدرجة الحرارة +٤ْم لمدة ثلاثة أيام. يجري مسح استقصائي عن طريق إجراء اختبار VDRL والتأكد في حالة الإيجابية بإجراء المقايسة المناعية الإنزيمية enzyme immunoassay.

٢- الملاريا: تنتقل عن طريق الكريات الحمر فقط، ويتلف العامل الممرض بعد حفظ الدم مدة خمسة أيام بدرجة حرارة +٤ْم.

٣- نقص المناعة المكتسب: العامل المسبب فيروس من مجموعة الفيروسات القهقرية غير مقاوم للحرارة.

طرق العدوى: نقل الدم أو أحد مشتقاته، أو الانتقال من الأم إلى الجنين أو عن طريق العلاقات الجنسية ولا سيما الشاذة أو استعمال المحاقن والأدوات الملوثة.

فترة حضانة المرض طويلة تراوح بين عدة أشهر حتى عدة سنوات.

توصيات عامة:

أسهم نقل الدم في إنقاذ حياة عدد كبير من المرضى كما أسهم على نحو واضح في تطوير العمل الجراحي وتقدمه. ولكن نقل الدم يحمل أخطاراً عديدة، قد يكون بعضها ذا نتائج وخيمة. لذلك **يجب:**

١- عدم استخدام نقل الدم أو أحد مكوناته أو مشتقاته إلا في حالات الضرورة القصوى وباستطباب مؤكد.

٢- تجنب استخدام نقل الدم حين وجود وسائل علاجية أخرى بديلة. والعمل على تحسين شروط الرعاية الصحية التي تقلل من استخدام نقل الدم مثل مراقبة الحمل وحسن تشخيص فاقات الدم ومعالجتها.

٣- التوسع ما أمكن في استخدام بدائل من الدم أكثر أماناً، واستخدام الفيتامينات والمقويات المناسبة ولاسيما لدى الحوامل والمرضى المعرضين لفاقات الدم.

٤- استخدام المحاليل البلورية أو المركَّبات الغروانية ما أمكن ذلك، وهي التي تسهم في المحافظة على حجم الكتلة الدموية.

٥- توعية المواطنين للتبرع الذاتي ولاسيما في العمليات الجراحية الانتقائية.

إن هذه التوجيهات التي توصي بها منظمة الصحة العالمية تستوجب وجود جهاز وطني لاستعمال نقل الدم ومشتقاته وترشيده.

ضخامة الطحال - فرط الطحالية

عبد القادر آغا

للطحال شأن مهم في توازن الجسم الداخلي. وتتأثر وظائفه الطبيعية بعدد من الأمراض الدموية الأولية وبالعديد من الأمراض السريرية الأخرى، ويؤدي سوء وظيفته التالي لهذه الأمراض إلى حدوث شذوذات دموية. وفي حين تكون هذه الشذوذات خفيفة التظاهر في بعض المرضى تكون في غيرهم التظاهر السريري الأرجح؛ ولاسيما في المصابين بمرض دموي أولي. يكون لتقييم الوظيفة الطحالية أهمية في كلٍ من التشخيص وتحديد المرحلة والتدبير السريري، وهذا ما يفيد في أغلب الأحيان في توضيح المظهر الدموي غير الطبيعي.

يراوح وزن الطحال الطبيعي بين ١٥٠ و٢٥٠غ، وعموماً يزن الطحال ٠,٢٪ من وزن الجسم. يجس الطحال تحت الحافة الضلعية في نحو ٢٪ من الأشخاص الطبيعيين بعد عمر التاسعة عشرة. ويعدّ امتداد حافته أكثر من ٢سم تحت الحافة الضلعية أمراً غير طبيعي في كل حال.

يبلغ طول الطحال في الشخص البالغ ٨-١٣سم، وعرضه ٤,٥-٧سم. ويصبح قابلاً للجس تحت الحافة الضلعية حين يتجاوز طوله ١٤سم. وهو يضخم في كثير من الأمراض، وقد يزن أكثر من ٢كغ في بعض الأمراض الدموية.

تركيب الطحال معقد ووظائفه مختلفة، فهو يتألف على نحو رئيسي من هيكل من النسيج الضام وقنوات وعائية وقنوات نزح لمفاوي ونسيج لمفاوي وخلايا مكونة للدم وخلايا الجهاز الشبكي. وهو كذلك يتألف من اللب الأبيض white pulp واللب الأحمر red pulp ومنطقة هامشية متوسطة marginal zone (MZ) تتوضع في محيط اللب الأبيض، وتندمج داخل اللب الأحمر.

اللب الأبيض: هو النسيج اللمفاوي الرئيس في الطحال، وهو الجزء الأكبر من النسيج اللمفاوي في الجسم (أكثر من ٢٥٪). نموذج الخلايا الأرجح في اللب الأبيض هو الخلايا اللمفاوية التي تتجمع حول الشريان المركزي، ويسمى هذا التجمع اللمفاوي الغمد حول الشريان أو PALS. وهناك جريان مستمر لكل من الخلايا التائية والبائية في الطحال. والخلايا التائية هي الأكثر حركة، وتبقى في الطحال لساعات قليلة في حين تتوطن الخلايا البائية في الجريبات حيث تحرر الغلوبولينات المناعية.

للطحال دور المفتاح في تحفيز الاستجابة المناعية. وهكذا قد ينقص إنتاج الأضداد نقصاً شديداً في غيابه. فحين يعطى مثلاً لقاح الرئويات عضلياً في غياب الطحال يكون عيار الغلوبين المناعي G والغلوبين المناعي M أقل مما يشاهد عند الأشخاص الطبيعيين، وينقص على نحو مشابه عيار أضداد الرئويات بسرعة أكثر عند الأشخاص الذين لديهم غياب طحالي.

ويمكن عد ارتكاس الطحال وتضخمه بعد بداية الخمج أو الالتهاب علامة غير نوعية للالتهاب مشابهة لارتفاع سرعة التثفل وارتكاسات الطور الحاد الأخرى.

من **وظائف الطحال** المهمة رفع الجزيئات من المجرى الدموي. وتظهر هذه الوظيفة بوضوح في الأشخاص الذين يكون طحالهم غائباً أو مستأصلاً؛ إذ يكون هؤلاء حساسين للكائنات الحية ولاسيما ذات المحفظة. ويفيد الطحال كذلك في رفع الكريات الهرمة أو المتخربة من الدوران، كما يؤلف حصناً تجاه الأخماج الڤيروسية والطفيليات داخل الكريات الحمر.

تكون الوظيفة الطحالية ناقصة في حديثي الولادة، وقد تنقص على نحو غير طبيعي في ما يسمى نقص الطحالية أو غياب الطحال الوظيفي كما يحدث حين يحتقن بالدم (مثل نوبات الاحتجاز الطحالي في المصابين بفقر الدم المنجلي والملاريا وخثار الوريد الطحالي) أو في حالة الارتشاح الطحالي (الساركوئيد والداء النشواني والأورام والكيسات).

اللب الأحمر: يأتي الدم إلى الطحال (كما في الشكل ١) عن طريق الشريان الطحالي وبعدها من خلال فروعه التي تدعى الشرايين المركزية، وتتوضع في اللب الأبيض. وتعطي العديد من الشرايين الصغيرة والشعريات التي ينتهي بعضها في اللب الأبيض والمنطقة الهامشية في حين يستمر بعضها الآخر للدخول في اللب الأحمر. وفي أثناء الجريان، تنشدّ البلازما والكريات البيض على نحو تفضيلي إلى اللب الأبيض، في حين تبقى الكريات الحمر في المجرى المحوري axial stream من الشريان المركزي.

هناك **ثلاث آليات يتضمنها العمل الطحالي:** التوشظ (الاحتجاز) sequestration والبلعمة phagocytosis، والتجمع pooling.

التوشظ: هو توقف الخلايا توقفاً مؤقتاً بوساطة الالتصاق في أثناء عبورها الطحال.

البلعمة: هي قبض الخلايا غير القابلة للحياة - أو الخلايا القابلة للحياة التي تتخرب بوساطة التوشظ الطويل أو تغطيتها بالأضداد - قبضاً غير قابل للعكس بوساطة البالعات.

التجمع: يمثل كميات الدم الموجودة في الطحال والتي تتبادل مع الدوران.

ضخامة الطحال وفرط الطحالية:

أولاً- الضخامة الطحالية splenomegaly:

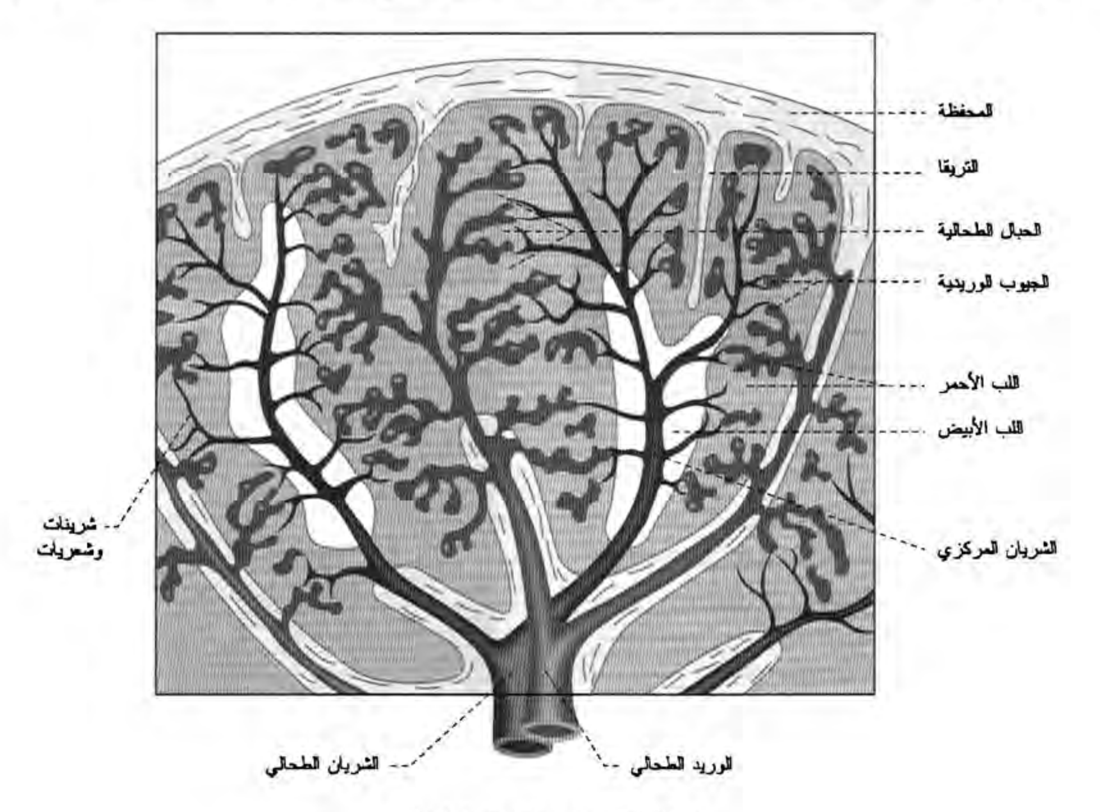
حجم الطحال:

تعدّ الضخامة الطحالية علامة سريرية مهمة ومتكررة، لذلك من المهم تقديرها على نحو صحيح (وجودها وامتدادها). يجس الطحال المتضخم في الشخص البالغ حين يزيد طوله على ١٤سم. وقياس حجم الطحال بأشكال الفحص الفيزيائي المختلفة للبطن غير موثوق إذ لا تكتشف الضخامات الطحالية البسيطة غالباً بالجس، وحتى الحالات التي تترافق والضخامات الكبيرة قد تضيع في بداية التشخيص.

وبالمقابل تؤدي رخاوة الرباط الحجابي القولوني أو فقد توتر جدار البطن إلى تحرك الطحال على نحو يكون فيه أحياناً مجسوساً (دون ضخامة)، ويحدث ذلك أيضاً حين يدفع الطحال بالحجاب الحاجز المنبسط في الداء الرئوي الانسدادي.

إن نتائج تقدير حجم الطحال بالتصوير بالأمواج فوق الصوتية موثوقة. ويعطي كل من التصوير المقطعي المحوسب والرنين المغنطيسي صورة دقيقة عن تشريح الطحال وموقعه بالنسبة إلى الأعضاء المتاخمة. تكمن الفائدة العظمى من التصوير المقطعي المحوسب بما يقدمه من تفصيل ممتاز لتركيب الطحال؛ ولكنه لا يعطي فكرة عن وظيفة الطحال. في حين تكمن فائدة الرنين المغنطيسي بأنه يظهر بدقة تفاصيل تركيب الطحال وبأنه قادر على تحديد المعالم ذات الصلة بالوظيفة والتغيرات المرضية.

هناك **طرائق أخرى لفحص الطحال** (الشكل ٢)، وهي التصوير الومضاني بعد حقن كريات حمر موسومة بنظائر مشعة بعد معالجتها بإجراء يضمن إزالتها من الدوران بوساطة الطحال. وبما أن هذا الإجراء مرهق؛ فإنه يلجأ إلى استعمال التصوير المقطعي المحوسب والرنين المغنطيسي على نحو واسع. وللتصوير الومضاني مع ذلك فائدة مهمة هي أنه يقدم معلومات عن الحجم الوظيفي للطحال؛ إذ تظهر هذه الوسيلة غياب الطحال الوظيفي أو ضموره، كما أنها مفيدة في تشخيص الآفات الشاغلة للحيز مثل الكيسات



الشكل (١) يوضح الدوران الطحالي

الطحالية والتوضعات الورمية؛ وفي تحديد علاقة الكتل العلوية في البطن بالطحال، وكذلك في تحديد التوضع الطحالي الشاذ والأنسجة الطحالية الملحقة.

نسبة الحدوث:

تخضع نسبة حدوث الضخامة الطحالية إلى تنوع الوسط الجغرافي؛ ففي البلدان الغربية تشكل الأسباب التالية النسب



أ

ب



ج



د



هـ

الشكل (٢)

يوضح بعض الأمثلة من الإجراءات المستخدمة لدراسة حجم الطحال

أ- مسح الطحال بعد إعطاء كريات حمر ذاتية موسومة بمادة ^{111}In تبدي تجمع الكريات الحمر في الطحال، ب- المريض السابق نفسه بعد تخريب الكريات الحمر بالحرارة حيث تتجمع بشكل انتقائي في الطحال، ج- تصوير مقطعي محوسب يبدي الكبد والطحال، د- تصوير بالرنين المغنطيسي، هـ- تصوير بالأمواج فوق الصوتية يبدي طحالاً ضخماً.

الأكثر حدوثاً: الابيضاضات واللمفومات الخبيثة واضطرابات النقي التكاثرية وفاقات الدم الانحلالية وفرط الضغط البابي، كما يشيع حدوث الضخامة في التهاب الشغاف الخمجي نسبياً. أما في البلدان الاستوائية فتكون الأرجحية لضخامة الطحال الناجمة عن الأخماج الطفيلية الاستوائية: الملاريا واللايشمانيا وداء المنشقات. وفرط الضغط البابي سبب مهم لضخامة الطحال في معظم البلدان الاستوائية، ولكنه ينتشر على نحو خاص في شمال غربيّ الهند وجنوبيّ الصين.

تترافق ضخامة الطحال أيضاً وداء الهيموغلوبين C في غربيّ إفريقيا؛ وداء الهيموغلوبين E في الشرق الأقصى؛ ومتلازمات التلاسيميا التي تتوزع على نحو واسع في المناطق المدارية. وبسبب وفرة العوامل المسؤولة عن ضخامة الطحال في هذه البلدان؛ فإن أكثر من مرض واحد قد يسهم في زيادة حجم الطحال في بعض المرضى.

القصة المرضية:

الشكوى الأكثر شيوعاً في ضخامة الطحال هي الألم البطني الخفيف الذي تكون طبيعته غامضة، وقد ينتشر الألم للكتف. والشعور بالشبع الباكر في الضخامات العرطلة. أما الأعراض المرافقة أو العلامات ذات الصلة بالمرض المسبب؛ **فتتضمن**: الحمى في الأمراض الخمجية، والشحوب والزلة واليرقان في الحوادث الانحلالية، وقصة مرض كبدي أو التهاب كبد أو كحولية في الضخامات الاحتقانية، ونقص الوزن والأعراض الجهازية الأخرى في الخباثات، والتهاب المعثكلة في خثرة الوريد الطحالي.

الفحص السريري:

ليس من الضروري كما مر أن يكون الطحال المجسوس غير طبيعي دائماً؛ إذ من الشائع أن يجس الطحال في المصابين بالداء الرئوي المسد المزمن chronic obstructive pulmonary disease (COPD) وانخفاض الحجاب الحاجز.

يجري الفحص السريري للطحال بوضع المريض مستلقياً على الجانب الأيمن مع ثني الركبتين والوركين، ويجرى الجس برؤوس الأصابع في حين يطلب من المريض إحداث شهيق بطيء، ويساعد وضع المريض بعكس وضعية ترندلنبرغ على تقريب الطحال من الأصابع الفاحصة، ويفيد ذلك على نحو خاص في حالات السمنة المرضية.

يمتد الطحال إلى الحوض، أو يجتاز الخط المتوسط للبطن في الضخامات الطحالية العرطلة. كما يبدي قرع البطن في هذه الحالات الأصمية وزوال الطبلية في الربع العلوي الأيسر من البطن. يتحرك الطحال مع التنفس، ولا يمكن أن يجس إلا في نهاية الشهيق.

يكشف الفحص السريري علامات إضافية تتناسب وأسباب الضخامة الطحالية، وتتضمن:

١- علامات التشمع (مثل: اللاثباتية asterixis واليرقان والتثدي وتوسع الشعريات والحبن).

٢- النفخات القلبية (التهاب الشغاف).

٣- اليرقان واللون اليرقاني في الصلبة (تكور الكريات الوراثي والتشمع).

٤- الكدمات والفرفريات (أي سبب يؤدي إلى نقص الصفيحات).

أسباب الضخامة الطحالية:

تختلف أسباب الضخامة الطحالية باختلاف الآليات الإمراضية، ولكن يمكن وضعها في مجموعات بحسب العناوين التالية:

١- الضخامة الطحالية الالتهابية: وهي ضخامة حادة تتطور بالترافق مع الأخماج المختلفة أو الحوادث الالتهابية، وتنجم عن زيادة الفعالية الدفاعية في هذا العضو. وقد تدعو الحاجة لزيادة تنقية الدم من المستضدات إلى زيادة عدد الخلايا الشبكية البطانية في الطحال وتحريض التسارع في إنتاج الأضداد وما يرافقه من فرط تصنع لمفاوي، والأمثلة عليها الضخامة الطحالية الناجمة عن الذئبة الحمامية، ومتلازمة فلتي Felty's syndrome والأخماج الفيروسية مثل فيروسات إبشتاين بار، وداء وحيدات النوى. كما قد تتشكل الخراجات داخل الطحال؛ ولكنها غير شائعة.

٢- الضخامة الطحالية مفرطة التنسج: في هذه الحالة تعكس الضخامة الطحالية زيادة التنسج الناجم عن رفع الكريات الحمر الشاذة من الدوران (مثل الخلايا المصابة بعيب داخلي أو الخلايا المغطاة بالأضداد). ومن أسباب فرط التنسج أيضاً تكون الدم خارج النقي، وهو يتفعل في حالتين:

أ- فرط تنسج معاوض للأرومات الحمر حين وجود فقر دم شديد (شدة دموية)، كما في انحلال الدم المزمن وفقر الدم عرطل الأرومات والتلاسيميا الكبرى.

ب- في تليف النقي والابيضاضات النقوية حيث يحدث حؤول نقياني.

٣- الضخامة الطحالية الاحتقانية: تحدث هذه الحالة نتيجة التشمع مع ارتفاع الضغط البابي وانسداد الوريد الطحالي (الخثار) وقصور القلب الاحتقاني مع زيادة الضغط الوريدي.

٤- الضخامة الطحالية الارتشاحية: تنجم الضخامة الطحالية في هذه الحالة عن تجمع المواد غير القابلة للهضم في الخلايا البالعة (**مثل:** الساركوئيد وداء غوشيه والداء النشواني والانتقالات الخبيثة).

التشخيص التفريقي:

تشاهد الضخامة الطحالية في الحالات التالية:

داء البريليوم beryllìosis ومتلازمة بود- كياري وتشمع الكبد والتهاب الكبد الفيروسي وداء النوسجات وداء هودجكن وفرفرية نقص الصفيحات المناعي وداء وحيدات النوى الخمجي والتهاب الشغاف الجرثومي وفقر الدم بعوز الحديد واللايشمانيا والملاريا وأمراض اضطرابات النقي التكاثرية وانسداد وريد الباب وداء المنشقات schistosomiasis والأخماج الجرثومية وفقر الدم المنجلي وتكور الكريات الوراثي والخراجات الطحالية والذئبة الحمامية الجهازية والتلاسيميا ألفا والتلاسيميا بيتا والسل وداء بانتي وقصور القلب الاحتقاني وداء غوشيه وفرط شحميات الدم وضخامة الطحال الأساسية وأمراض الكريات البيض واللمفومات وأدواء عديدات السكاريد المخاطية mucopolysaccharidosis وداء نيمان بيك وداء الخلايا الإهليلجية وانسداد الوريد الطحالي وخمج عوز المناعة المكتسب البشري (HIV) وداء المثقبيات trypanosomiasis.

الطحال المتضخم بشدة: هو الطحال الذي يمتد نحو الأسفل، ويصل حتى الحوض، أو الذي يجتاز الخط المتوسط إلى الربع العلوي الأيمن أو السفلي الأيمن من البطن. والحالات التي تسبب هذه الدرجة من الضخامة الطحالية قليلة، وهي:

- ابيضاض الدم النقوي المزمن.
- تليف النقي الأساسي أو بعد احمرار الدم.
- داء غوشيه.
- اللمفوما ولا سيما الكامنة، وتتضمن ابيضاض الدم بالخلايا المشعرة.
- الكالا - آزار (اللايشمانيا الحشوية).
- متلازمة فرط الضخامة الطحالية في الملاريا.

ثانياً- فرط الطحالية hypersplenism:

فرط الطحالية هو متلازمة سريرية تتصف بما يلي:

١- ضخامة الطحال.

٢- نقص في عنصر من عناصر الدم المحيطي أو في أكثر من عنصر.

٣- خلوية طبيعية أو مفرطة التصنع لنقي العظام، وفي أغلب الأحيان نضج العناصر الباكرة مع ندرة الخلايا الأكثر نضجاً.

٤- تحرر الخلايا إلى الدم المحيطي باكراً؛ مما يؤدي إلى ظهور صفيحات باكرة غير ناضجة كبيرة أو خلايا شبكية.

٥- ازدياد جميعة الكريات الحمر وجميعة الصفيحات في الطحال وتناقص مدة حياتهما.

ويشخص فرط الطحالية على نحو نهائي حين استجابة المريض لاستئصال الطحال على الرغم من أن التحسن المباشر قد يتبعه نكس جزئي على المدى البعيد. يمكن أن تؤدي معظم الأمراض المسببة لضخامة الطحال إلى فرط طحالية ثانوية. وقد تكون المظاهر الدموية لفرط الطحالية خفية في هذه الحالات بسبب المرض البدئي، ولاسيما إذا كانت هذه الإصابة في النقي. يحدث فرط الطحالية كذلك بوصفه حدثاً أولياً لسبب مرضي غير معروف. وينتهي أحياناً بفرط تنسج طحالي ونقص عدلات طحالي أو فقر دم طحالي، وتشمل هذه الحالة حالات الضخامة الطحالية الأولية غير المدارية التي لم يثبت فيها وجود لمفوما مستبطنة.

زيادة تجمع الدم في الطحال:

يبلغ المحتوى الطبيعي الطحالي من الكريات الحمر ٣٠-٧٠غ أو أقل من ٥٪ من مجمل كتلة الكريات الحمر، وهناك علاقة بين حجم الكريات الحمر والحجم الفيزيائي للطحال.

يتمدد السرير الوعائي حين تضخم الطحال؛ مما يؤدي إلى تجمع الدم تجمعاً كبيراً مع مستوى ارتفاع الهيماتوكريت وبطء تبادل الكريات الحمر مع الدوران العام. يتجمع نحو ٤٠٪ من كتلة الكريات الحمر في الطحال في سياق الأمراض التالية: تليف النقي وابيضاض الدم بالخلايا المشعرة وابيضاض الدم بسليفة اللمفاوية، ويؤدي هذا التجمع إلى حدوث فقر الدم.

يكون تجمع الدم في الطحال أقل شدة في ضخامة الطحال الارتشاحية، وتكون الضخامة الطحالية على نحو معاكس مترافقة وزيادة تجمع الدم في ضخامة الطحال الاحتقانية المترافقة وفرط ضغط وريد الباب.

يحتوي الطحال مخزوناً من الخلايا المحببة تكون في حالة توازن ديناميكي مع الخلايا المحببة الجائلة، ويشكل هذا المخزون ٣٠-٥٠٪ من مجموع احتياطي البدن. ويعتقد أن التوشظ الطحالي للخلايا المحببة مسؤول عن نقص العدلات الذي يحدث في المرضى المصابين بضخامة طحالية غالباً.

كذلك يوجد في الطحال مخزون مهم من الصفيحات، وهي قابلة للتبادل السريع مع الدوران. وعند الأشخاص الطبيعيين يتجمع نحو ٢٠-٤٠٪ من كتلة الصفيحات الكلية في الطحال حيث تقضي أكثر من ثلث دورتها الحياتية، وتزداد هذه الكمية المتجمعة حين وجود ضخامة طحالية لتصل إلى ٩٠٪ من مجمل صفيحات الجسم في بعض الحالات.

يتم ضبط حجم البلازما بآليات خلطية عصبية تؤثر في توزع الماء بين الحجرات السائلة خارج الوعائية وداخل الوعائية عبر الجدران الشعرية. ولا يوجد ما يؤكد اشتراك الطحال الطبيعي في هذه الآلية، ولكن الطحال المتضخم يترافق غالباً وازدياد حجم البلازما الذي قد يقود إلى فقر دم تمديدي كاذب.

مواقع تخرب الكريات الحمر:

أوجدت الدراسات المجراة على الكريات الحمر الموسومة بمادة Cr 51 وسائل لتحديد مواقع تخرب الكريات الحمر، والمبدأ هو أن تخرب الكريات الحمر داخل عضو ما يتظاهر بازدياد المقدار الفعال شعاعياً في ذلك العضو بالنسبة إلى الأعضاء الأخرى وفي الدم. وبوساطة هذه الطرائق أصبح من الممكن تحديد الموقع الأساسي لتوشظ الدم وتخريبه، وتحديد الفعالية النسبية للطحال وللكبد في عملية انحلال الدم.

تحدد في القراءة أربعة نماذج:

١- **التكدس** الزائد **ضمن الطحال** وحده كما في فاقات الدم الانحلالية الوراثية (تكور الكريات الوراثي وداء الكريات الإهليلجي الوراثي) وفاقات الدم الانحلالية المناعية الذاتية.

٢- التكدس الزائد **ضمن الكبد** وحده.

٣- **لا يوجد أي تكدس في العضوين** كما في بيلة خضاب الدم الانتيابية الليلية وحالات الانحلال داخل الأوعية والانحلالات الوراثية غير تكور الكريات.

٤- يوجد **تكدس زائد في العضوين** كما في فاقات الدم الانحلالية المناعية الذاتية.

ترتبط النتائج بالسريريات في المصابين بالانحلالات الدموية؛ مما يفيد في معرفة فائدة عملية استئصال الطحال، ويتوقع حدوث نتائج جيدة بعد الاستئصال على نحو رئيسي في المصابين بالنموذج الأول. ومع أن هذا الاختبار لا يستخدم كثيراً فقد أثبتت التقارير وجود إيجابية تنبؤية لحدوث استجابة جزئية في نحو ٩٠٪ عند استئصال الطحال، و٧٠٪ بالنسبة للاستجابة الكلية.

قياس البلعمة الطحالية والوظيفة المناعية:

يلتقط الكبد الجزيئات الغروانية الموجودة في الدم ذات الحجم الجزيئي ١ ميكرومتر أو أقل، ويلتقط الطحال الجزيئات الأكبر. وهناك علاقة وثيقة بين وظيفة الجهاز الشبكي البطاني الطحالي ومعدل الكريات الحمر المتأذية التي تزال من الدوران.

يبلغ نصف عمر تصفية الكريات الحمر المتأذية في الأشخاص الطبيعيين نحو ٨-١٦ دقيقة. ويزداد الزمن بعد استئصال الطحال إلى ٦٠-١٢٠ دقيقة أو أكثر، كما تحدث زيادة مميزة في الحالات المترافقة وقصور وظيفة الطحال، وقد يحدد بطء التصفية قصور الوظيفة الطحالية قبل ظهور أجسام (هاول جولي Howell-Jolly) والتغيرات الشكلية الأخرى في لطاخة الدم.

كما يزود هذا الاختبار بتقدير موثوق للوظيفة الطحالية في النسيج الطحالي المتبقي بعد استئصال الطحال في فرفرية قلة الصفيحات المناعي، أو في فاقات الدم الانحلالية المناعية الذاتية، وقد لوحظت زيادة سرعة زمن التصفية في المصابين بفاقات الدم الانحلالية وفي بعض المصابين بالضخامة الطحالية.

من الممكن قياس الوظيفة البلعمية في مستقبلات القطعة المتبلورة fragment crystatallizable (FC) الطحالية باستخدام الكريات الحمر المغطاة بالغلوبولين المناعي (anti G RHO).

تحديد توشظ الصفيحات:

حين تعطى صفيحات موسومة بـCr51 يُظهر قياس الفعالية المشعة في الكبد والطحال والدم في الأحوال الطبيعية أن ثلث الصفيحات تحتجز حالاً من الدوران بوساطة الطحال، ويتم تحريرها لاحقاً. ويتم قبط جزء صغير من الصفيحات الموسومة بسرعة وعلى نحو غير عكوس بوساطة الكبد، ويعتقد أن هذا ناجم عن تأذيها بعملية الوسم.

تترافق الضخامة الطحالية وزيادة ملحوظة في الجميعة الطحالية من الصفيحات، وبالمقابل يحدث في غياب الطحال وجود نحو ١٠٠٪ من الصفيحات الموسومة في الدم الجائل.

ثالثاً- استئصال الطحال splenectomy:

يعدّ استئصال الطحال الجراحي معالجة قياسية standard لتشخيص عدد من الأمراض المترافقة وفرط نشاط الطحال وتدبيره، وفي الطحال الطبيعي المترافق وإصابة خارج طحالية مثل تكور الكريات الوراثي، حين تكون الكريات

غير مطاوعة، ولا تستطيع أن تعبر اللب الأحمر بسهولة، أو في فقر الدم الانحلالي المناعي المكتسب.

قادت مخاطر ما بعد استئصال الطحال التي تتضمن الأخماج عند الكبار والأطفال إلى البحث عن **إجراءات بديلة للسيطرة على فرط نشاط عمل الطحال** مع المحافظة على جزء من الوظيفة الطحالية. من هذه الإجراءات:

١- الإصمام الشرياني الجزئي.

٢- بتر جراحي جزئي في مرضى مختارين يمكن أن تبقى لديهم بعض الوظيفة الطحالية.

٣- التشعيع الموضع.

٤- الأدوية المثبطة للمناعة والأدوية القاتلة الخلوية.

إن استئصال الطحال أكثر شيوعاً بوصفه خياراً أول في بعض فاقات الدم الانحلالية الوراثية، وفاقات الدم الانحلالية المناعية الذاتية، ونقص الصفيحات الأساسي.

يجب أن يجرى استئصال الطحال أو التشعيع الطحالي فقط بعد شوط من المعالجة المثبطة للمناعة، وتفيد نتائج دراسة وظيفة الطحال في دعم القرار السريري.

وحين التفكير باستئصال الطحال لأي سبب كان يجب تقييم الوظيفة الكبدية وإجراء التصوير بالأمواج فوق الصوتية أو التصوير المقطعي المحوسب أو التصوير الومضاني وتقييم الجريان الدموي البابي والكبدي بالأمواج فوق الصوتية.

مضاعفات استئصال الطحال:

١- **المضاعفات المباشرة بعد العمل الجراحي**: أهمها النزف والخراجات تحت الحجاب. يحدث النزف من السطوح الصفاقية والحجابية أكثر مما يحدث من الأوعية الدموية المعروفة. ولا يوجد غالباً مصدر خاص للدم عند إعادة الفتح الجراحي. تحدث الخراجة تحت الحجاب حين تتأذى الأعضاء المجاورة بالرض أو في أثناء الجراحة، كما قد يحدث الخمج بعد الإصمام.

٢- **المضاعفات المتأخرة**: تتضمن الأخماج الصاعقة بعد العمل الجراحي والميل لحدوث فرط الصفيحات وخطر الحوادث الخثارية.

أ- **يرتفع تعداد الصفيحات** بعد العمل الجراحي مباشرة، وقد يصل عددها إلى ٦٠٠ ألف إلى المليون، ويبلغ عددها حده الأعظم في الأيام ٧-١٢. وقد يستمر فرط الصفيحات في بعض المرضى مدة غير محدودة، ومع أن فرط الصفيحات الارتكاسي لا يترافق عادة ومشاكل خثارية صفيحية: فإن تعداد الصفيحات العالي يمكن أن تعزى إليه النوبات الخطرة أو المميتة أحياناً من الانصمام الرئوي التي تحدث بعد استئصال الطحال. كما يحدث الاحتشاء المساريقي التالي لانسداد وريد الباب في المرضى المصابين باضطرابات النقي التكاثرية الذين يتعرضون لاستئصال الطحال. ويجب إعطاء الهيبارين للوقاية بعد الاستئصال، كما يجب إعطاء معالجة مضادة للصفيحات (مثل الأسبرين ٧٥ ملغ يومياً) ما دام تعداد الصفيحات مرتفعاً.

ب- **الأخماج الصاعقة التالية للعمل الجراحي**: تحدث عند الأطفال والبالغين؛ ولكنها أخطر في الأطفال ولاسيما في السنين الأولى من الحياة؛ لأن استئصال الطحال في هذا العمر يرافقه الأخماج الجرثومية الصاعقة. وتكون المكورات الرئوية هي السبب الأكثر شيوعاً للخمج في حين تكون المستدميات النزلية نمط B، والنيسريا السحائية والأشريكيات القولونية والزوائف أقل شيوعاً، ويحدث الموت بسبب إنتان الدم أو التهاب السحايا.

إن قابلية تعرض الأطفال للأخماج (ولاسيما الصغار منهم) واعتمادهم على الطحال للتعامل مع الأخماج الدموية تفسَّر بعدم نضج جهازهم الشبكي اللمفاوي، لذلك يجب أن يؤجل استئصال الطحال إن أمكن إلى ما بعد السنوات الخمس الأولى من العمر. ويجب أن يُمنَّع المريض ضد المكورات الرئوية والمستدميات النزلية نمط B والمكورات السحائية. كما يستطب إعطاء لقاحات الأنفلونزا للمرضى مستأصلي الطحال أو المصابين بقصوره.

وبعد العمل الجراحي يجب إعطاء الصادات الحيوية للوقاية مدى الحياة وفي جميع الحالات، وإن لم يكن هذا ممكناً؛ فيجب تطبيق الصادات مدة سنتين على الأقل بعد استئصال الطحال لجميع الأطفال الذين يقل عمرهم عن ١٦ سنة وحين وجود ضعف مستبطن في الوظيفة المناعية.

يستطب إعطاء البنسلين الفموي ٢٥٠ملغ مرتين في اليوم عادة، ويعطى للمتحسسين منه الإريثرومايسين ٢٥٠ملغ مرتين في اليوم.

ويجب أن ينبه المرضى المستأصل طحالهم إذا سافروا إلى مناطق مدارية على إمكان إصابتهم بخمج المتصورات plasmodium، ويجب أن تعطى لهم معالجة وقائية مضادة للملاريا.

يعدّ تثقيف المرضى والآباء حجر الأساس في التدبير لتأكيد وعيهم حول احتمال حدوث الخمج وطريقة التصرف حين حدوثه، كما يجب تزويدهم ببطاقة يحملونها دائماً تشير إلى أن طحالهم مستأصل.

عودة حدوث الأعراض:

قد يُغفل وجود نسيج طحالي إضافي عند العمل الجراحي وبعد استئصال الطحال. هذا النسيج قد يتضخم، ويسبب عودة الأعراض التي أجريت من أجلها العملية الجراحية.

إن المظاهر الدموية لقصور الطحالية مثل أجسام Howell-Jolly وزيادة الترقط قد تغيب، ويستطاع كشف طحال إضافي باستخدام التصوير المقطعي المحوسب والمسح الومضاني radionuclide scanning كما يحدد موضعه لاستئصاله.

قصور الطحال:

يحدث قصور الطحال في عدد واسع من الحالات (يستثنى القصور المحرض طبياً أو جراحياً). يتكرر حدوث قصور الطحال (ضمور) في بعض الاضطرابات مثل فقر الدم المنجلي، واعتلال الأمعاء المعتمد على الغلوتين (الداء الزلاقي) وفي التهاب الجلد حلقي الشكل. كما يحدث القصور الطحالي على نحو أقل تكراراً في داء كرون والتهاب القولون التقرحي وفي فرط الصفيحات الأساسي. ويحدث مصادفة في حالات أخرى نادرة.

وغياب الطحال الولادي حالة نادرة قد يرافقها تبادل موضع الأحشاء وسوء تشكل شديد في القلب والرئتين.

تنقص وظيفة الطحال بعد عمر ٦٥-٧٠ سنة. كما ينقص وزن الطحال سريعاً في الأعمار المتقدمة مع ازدياد الانسداد الوعائي التصلبي والتليف.

يحدث لدى المصابين بقصور الطحال قصور في المناعة تجاه الجراثيم والأخماج بالأوالي، وفرط صفيحات مستمر، ويكون تدبيرهم مماثلاً لتدبير مستأصلي الطحال: (صادات وقائية - لقاحات - مع نصح المرضى باستشارة طبيب حين الإصابة بمرض أو حمى مباشرة). كما تستطب مضادات الصفيحات حين تكون أرقام الصفيحات عالية.

داء غوشيه

مها مناشي

يعدّ داء غوشيه Gaucher disease أهم أدواء خزن الشحوم الذي يتميز بتوضع الغلوكوسيريبروزيد في البلاعم ووحيدات النوى، وينجم عن خلل استقلابي وراثي يؤثر في حركية الشحوم السكرية الخلوية التي تتقوض في الحالات الاعتيادية إلى سكر ومكونات شحمية. وإن الخلل في تكوين إنزيم الهيدرولاز النوعي المسمى غلوكوسيريبروزيداز (أو حمض بيتا غلوكوزيداز GBA، أو غلوكوزيل سيراميداز) هو الركن الأساسي في هذا الداء.

يحدث داء غوشيه بنسبة ١ من ٧٥,٠٠٠ ولادة عالمياً، وأكثر ما يشيع لدى اليهود الأشكيناز. وتشير إحصائيات الولايات المتحدة الأمريكية إلى حدوث ٢٠ ألف ولادة سنوياً من داء غوشيه؛ ثلثاها لدى الأشكيناز. يصنف داء غوشيه مدرسياً في **ثلاثة أنماط سريرية:** النمط الأول أكثرها شيوعاً وأقلها إصابةً للجملة العصبية المركزية.

يعدّ داء غوشيه من الأمراض الاستقلابية القابلة للعلاج بتعويض الإنزيم المصاب، إذ إن العلاج النوعي الباكر يمنع حدوث المضاعفات غير العكوسة؛ وهنا تكمن أهمية التشخيص المبكر في الحصول على نتائج سريرية ممتازة بتطبيق الخطة العلاجية المناسبة.

الوراثة:

يورث المرض بشكل جسدي متنحٍّ، ويحدث نتيجة نقص إنزيم الغلوكوسيريبروزيداز المعروف بحمض بيتاغلوكوزيداز GBA وهو إنزيم حالّ، ركيزته الأساسية هي غلوكوسيريبروزيد، التي تدخل في تركيب الغشاء الخلوي، وتتداخل في الكثير من الأعضاء.

يتوضع جين GBA على الذراع الطويلة للصبغي الأول في الموقع ٢١. يرى عند المصابين بداء غوشيه نحو ٣٠٠ طفرة في الجين GBA، يكون ٨٠٪ منها باستبدال نيكليوتيد وحيد.

وكما هو معروف في الوراثة الجسدية المتنحية، حين يكون كلا الأبوين متغايري الأمشاج؛ فإن احتمال الإصابة لدى الأطفال هي واحد من أربعة. أما إذا كان أحد الأبوين مصاباً والآخر متغاير الأمشاج؛ فإن احتمال إصابة الطفل الأول هي واحد من اثنين.

الفيزيولوجيا المرضية:

يؤدي عوز إنزيم الـ GBA إلى تراكم الشحوم السكرية والغلوكوسيريبروزيد في الجسيمات الحالّة ضمن البلاعم مؤدياً إلى تراكم يفوق قدرتها الطبيعية ٢٠-١٠٠ مرّة؛ مما تصبح معه بمظهر الورق المجعد كما يؤدي إلى انزياح النوى، وهي السمة الأساسية لتشخيص خلية غوشيه.

يؤدي تراكم الغلوكوسيريبروزيد في نقي العظم، والكبد، والطحال، والرئتين وباقي الأعضاء إلى نقص كريات شامل وضخامة كبدية طحالية، ويظهر أحياناً مرض رئوي ارتشاحي منتشر.

ويؤدي الارتشاح المتزايد لخلايا غوشيه في نقي العظم إلى ترقق القشر مسبباً كسوراً مرضية، وألماً عظمياً، واحتشاءات عظمية، ونقصاً في التعظم. ويمكن أن تعزى هذه التغيرات العظمية أيضاً إلى السيتوكينات التي تنتجها البلاعم أو زيادة فعالية كاسرات العظم.

وقد يؤدي الخلل الاستقلابي في النسب بين الشحوم السكرية إلى اضطراب تشكل الطبقة البشروية في الجلد، ويتظاهر ذلك بالسماك ichthyosis أو بالجلد الكولوديوني ولا سيما في الإصابات الشديدة.

الأعراض:

يتميز داء غوشيه بسلسلة من الأنماط الشكلية، وتتنوع شدة الإصابة تنوعاً كبيراً: فيتظاهر لدى بعضهم في الطفولة بكل مضاعفاته الممكنة، في حين يبقى لاعرضياً في غيرهم حتى العقد الثامن من العمر. تشمل التظاهرات السريرية التي تلاحظ في كل نماذج غوشيه ما يلي: ضخامة الكبد والطحال، ونقص الصفيحات والنزوف، وفقر الدم، ونقص التكلس والكسور، والآلام العظمية ووجود خلايا غوشيه ضمن نقي العظم. في حين يقل شيوع التظاهرات التالية تبعاً لنموذج الإصابة: مثل تأخر النمو وداء الشواك الوراثي وشلل الحدقة والحول والعته والاختلاج العضلي وكثافات القرنية والتكلسات القلبية الوعائية.

يصنف داء غوشيه إلى ثلاثة أنماط اعتماداً على وجود الإصابة العصبية أو غيابها واعتماداً على سير المرض السريري؛ علماً أن الوراثة في كل الأنماط هي جسدية متنحية:

النمط١: الشكل **غير العصبي**، وهو الأكثر شيوعاً، ويصيب اليهود الأشكيناز على نحو خاص.

النمط٢: الشكل **العصبي الحاد**.

النمط٣: الشكل **العصبي المزمن**، ويلاحظ في سكان

السويد خاصة.

النمط الأول من داء غوشيه:

يشاهد في ٩٠٪ من المرضى، ويتسم بغياب الاعتلال العصبي. نسبة حدوثه في اليهود الأشكيناز ١-١٢. في حين تبلغ هذه النسبة في غيرهم ١-٤٠. يتصف هذا النمط بتباين الأعراض والعلامات وشدة تطور المرض، يراوح زمن بدء المرض من عمر ١٢-٢٤ شهراً حتى سن البلوغ.

الإصابات الحشوية: أهم علامة موجهة لوجود داء غوشيه هي ضخامة الطحال الذي قد يبلغ من ٥-٧٥ مثلاً من الحجم الطبيعي. وتضخم الكبد تدريجياً، وقد تنتهي بتليف الكبد، أما القصور الكبدي والتشمع وفرط ضغط وريد الباب فغير شائعة.

قد تكون الضخامة الكبدية الطحالية لاعرضية في حين يتظاهر الشكل العرضي بآلام بطنية، وتمدد البطن، وعدم ارتياح وألم، كما تترافق وفقر دم أو نقص صفيحات يؤدي إلى النزوف والكدمات. ويحدث نادراً احتشاء الطحال الذي يتظاهر بنوبة ألم بطن حادة. وتتعلق درجة نقص الصفيحات وفقر الدم بوجود الضخامة الطحالية.

الإصابات الهيكلية: ترافق التظاهرات الهيكلية أعراض وعلامات تؤثر في نوعية الحياة اليومية. تشمل نقص الكثافة العظمية، وآفات حالّة للعظم، وكسوراً مرضية، وانضغاطات فقرية، ونخرات عقيمة تصيب على نحو خاص الشظية والعضد والفخذ. وقد يشكو المرضى المصابون من نوب ألمية مشابهة لآلام الداء المنجلي.

النمو والتطور: يضعف نمو الأطفال المصابين، ويتأخر بلوغهم. بيد أن بعض الدراسات أظهرت وصول أغلبية المصابين تلقائياً لمعدل النمو المعتاد (بنسبة ٨٣٪). علماً أن تعويض الإنزيم قبل البلوغ يؤدي إلى تطور النمو والبلوغ كما في أقران المصابين بنسبة ٦٠٪.

التظاهرات السريرية الأخرى: مع أن الآفات الرئوية الخلالية ليست شائعة في داء غوشيه فإنها قد تحدث حين ترتشح خلايا غوشيه في المسافة السنخية والخلالية، كما قد تؤدي إلى انسداد الأوعية الدموية وإلى فرط ضغط رئوي. ويترافق داء غوشيه نادراً وتناذراً باركنسونياً بأنماط ظاهرية مختلفة، والآلية مجهولة.

وقد تشخص بعض الإصابات على نحو متأخر في الحياة حين تقييم مشكلة دموية أو هيكلية أو عند اكتشاف ضخامة طحالية في أثناء فحص منوالي، ويكون بعض المرضى لاعرضيين على الإطلاق، ويوضع التشخيص لديهم مصادفة في أثناء تقييم مشكلة طبية أخرى.

الموجودات المخبرية: وتشمل:

نقص الصفيحات، وفقر الدم وارتفاع إنزيمات الكبد ارتفاعاً خفيفاً، كما ترتفع الفوسفاتاز الحامضة حين وجود إصابة عظمية فعالة.

الفحص الجيني: قد يكون مفيداً، وعلى الأخص في اليهود الأشكيناز الذين تكون لديهم ٦ طفرات مسؤولة عن معظم الحالات.

الاستقصاءات الشعاعية: تشمل:

- تخطيط صدى البطن **(إيكو)** لتحري الضخامات الحشوية.
- **MRI للعظام:** الذي قد يكشف النخرة العقيمة باكراً ويحدد درجة ارتشاح النقي وتقييم الإصابة النخاعية
- **التصوير بالأشعة السينية:** يفيد في كشف التظاهرات الهيكلية لداء غوشيه وفي تقييم التظاهرات الصدرية ودرجة ترقق العظام.

يظهر تصوير العظام الطويلة الشعاعي المنظر المميز لتشوه الحوجلة لإيرلينماير Erlenmeyer flask deformity في القسم القاصي من الفخذ والناجم عن تشكيل الكردوس الشاذ. ومع أن هذا التشوه غير نوعي لداء غوشيه، لكن التشخيص التفريقي له محدود، وقد وجد لدى ٤٦٪ من ١٦٩٨ مريضاً في إحدى الإحصائيات.

قد يظهر التصوير الشعاعي البسيط أيضاً كسوراً وآفات حالّة ونقص تصنع العظم. كما يستخدم المرنان لتقييم ارتشاح نقي العظم الذي يختلف على نحو ملحوظ من مكان إلى آخر في المريض نفسه. وإحصائياً لوحظ وجود ارتشاح نقي العظم في ٤٠٪ من المرضى باستخدام MRI، كما يكشف أيضاً احتشاء العظم والنخر العظمي، وكل منها يوجد في ٢٥٪ من المرضى.

داء غوشيه الاعتلالي العصبي (النمط ٢ و ٣):

يُصنف داء غوشيه الاعتلالي العصبي إلى نمط ٢ أو ٣ بالترتيب بحسب طبيعته الحادة أو المزمنة. وهناك طيف واسع من الموجودات والتداخلات بين المجموعتين.

- **النمط الثاني GD2:** يسمى داء غوشيه الاعتلالي العصبي الحاد أو داء غوشيه الدماغي الطفلي، وهو الشكل الأندر الذي يتميز بالبدء الباكر خلال السنة الأولى من العمر وبتدهور عصبي مترقٍ سريع.

يعدّ فشل النمو، واضطرابات البلع، واضطراب حركات العين، وضخامة الكبد والطحال، والصرير بسبب التشنج

الحنجري علامات وصفية في الأطفال المصابين بالنمط الثاني من داء غوشيه. ويقود التنكس العصبي المترقي وإصابة جذع الدماغ إلى الموت الذي يحدث عادة بسبب الاستنشاق والفشل التنفسي.

العلامة الأولى لإصابة الجهاز العصبي المركزي هي اضطراب الحركات العينية التي تضم الحول، يتلوها اضطراب البلع والشلل أو الخزل البصلي والاختلاج. يحدث الموت عادة قبل بلوغ الطفل السنتين من العمر.

يظهر الفحص النسيجي العصبي لـ GD2 شذوذات عصبية مركزية شديدة ومنتشرة، تضم فقد العصبون الدبق، وخلايا غوشيه حرة.

- **النمط الثالث GD3**: وهو الإصابة الاعتلالية العصبية تحت الحادة أو المزمنة لداء غوشيه. نسبة حدوثه ١ بالـ ٢٠٠٠٠٠، وهو أكثر تنوعاً من GD2، تتباين أعراض هذا النمط على نحو كبير، وقد يتظاهر في الطفولة الباكرة أو المتأخرة. وإضافة إلى ضخامة الأعضاء والإصابة العظمية: تشاهد إصابات عصبية تتجلى ببطء حركات العينين أو نوب صرعية أو صعوبات تعلم، أو عته.

التشخيص التفريقي:

يعتمد التشخيص التفريقي لداء غوشيه على اشتراك الأعراض والعلامات مثل ضخامة الطحال، وفقر الدم ونقص الصفيحات التي يجب تمييزها من عدة اضطرابات مثل ابيضاض الدم واللمفوما. كما يجب تمييز هذه الآفة من الأمراض الالتهابية مثل التهاب المفاصل الرثياني أو أدواء الخزن الأخرى مثل داء نايمن - بيك.

فالمرضى الذين لديهم ضخامة الطحال، وفقر الدم، أو نقص الصفيحات يؤكد تشخيص داء غوشيه لديهم بتحري خلايا غوشيه في نقي العظم. أما الهشاشة العظمية والكسور المرضية، والألم العظمي فهي مظاهر مشتركة للعديد من آفات العظم الاستقلابية، منها الرخد، وعوز فيتامين C، وعوز النحاس، ولمعظم هذه الاضطرابات مظاهر مميزة سريرياً وشعاعياً ومخبرياً تميزها من داء غوشيه.

يجب مراقبة المرضى المصابين بالنمط الأول من داء غوشيه لتحري الأورام بما في ذلك الورم النقوي العديد؛ إذ إن خطورة الإصابة بالأورام على نحو عام والأورام الدموية خصوصاً مرتفعة.

ويكثر حدوث داء باركنسون في المصابين والحاملين لداء غوشيه. كما أن احتمال وجود طفرة في جين الغلوكوسيريبروزيداز في المصابين بداء باركنسون أعلى خمس مرات مما في أقرانهم.

التشخيص:

يتم تشخيص داء غوشيه بتقييم فعالية إنزيم غلوكوسيريبروزيداز ضمن الكريات البيض، ويؤكد التشخيص بتحليل الطفرات التي تساعد على تشخيص نموذج الإصابة وتنميطه ومعرفة حاملي المرض.

التحليل الإنزيمي: يتم تأكيد تشخيص داء غوشيه بوجود نقص في فعالية غلوكوسيريبروزيداز في الكريات البيض المحيطية. تختلف فعالية الإنزيم في كل نمط من أنماط الكريات البيض؛ إذ تتناقص من الوحيدات إلى اللمفاويات إلى المحببات. قد تكون الفعالية الإنزيمية في الحاملين متخالفي الأمشاج والأشخاص الطبيعيين متشابهة؛ لذا فإن التحليل الإنزيمي لا يمكن استخدامه على نحو مفرد لتمييز الحَمَلة من غير الحملة، ويجب استخدام تحليل الطفرة وسيلةً تشخيصية للتأكيد. يمكن التنبؤ بنمط المرض وشدته اعتماداً على الفعالية المتبقية للإنزيم إلا في عدد قليل جداً من المرضى المصابين بالنمط الثاني.

تحليل الطفرة: تحليل داء غوشيه الموجه لتحديد أكثر الطفرات شيوعاً هو طريقة فعالة لتأكيد المرض وتشخيص الحَمَلة. وبسبب التغاير في الألائل فإن الإخفاق في إيجاد الطفرة في لوحة محدودة لا يستبعد التشخيص.

نقي العظم: العلامة الواسمة التي تؤكد تشخيص داء غوشيه نسيجياً هي وجود خلايا غوشيه في البلاعم التي تشاهد على الأخص في رشافة نقي العظام، وهي خلايا قطرها ٢٠-١٠٠مم إيجابية بشدة لتفاعل حمض شيف الدوري P.A.S.

التشخيص العائلي: يتم بإجراء تحليل الإنزيمات في خلايا الجنين المأخوذة عن طريق فحص السائل الأمنيوسي أو الزغابات المشيمية. كما يتم بإجراء خزعات الجلد وتحليلها بدقة؛ علماً أن تحليل الـ DNA ودراسة الطفرات يبقى معتمداً للتشخيص الدقيق.

المعالجة:

١- **العلاج الدوائي:** تتوافر حالياً المعالجة المعيضة للإنزيم في داء غوشيه. رخصت FDA استخدام دواءين لعلاج داء غوشيه، الأول هو alglucerase (Ceredase)؛ وهو غلوكوسيريبروزيداز منقى مستخرج من المشيمة البشرية تم البدء بالعلاج به عام ١٩٩١، ولم يعد مرخصاً الآن. والثاني imiglucerase (Cerezyme)؛ وهو شكل مأشوب من الإنزيم

منتج في مزارع من مبايض الهامستر الصيني، وقد أنتج في عام ١٩٩٤. أعطي العلاج المعيض لأكثر من ٤٠٠٠ مصاب بداء غوشيه، وكان آمناً وجيد التحمل.

وفي عام ٢٠١٠ رخص لدواء جديد معيض للهرمون يدعى velaglucerase alfa (VPRIV)؛ وهو شكل مأشوب من الإنزيم منتج في مزارع من الخلايا البشرية.

يعدّ دواء imiglucerase (Cerezyme) عالي الفعالية في علاج داء غوشيه؛ ولا سيما التظاهرات الحشوية (ينقص حجم الكبد والطحال بنسبة ٢٥٪ بعد ٦ أشهر من العلاج)، والدموية (يرتفع الخضاب ١,٥ غ/دل بعد ٤-٦ أشهر من العلاج، ثم ١غ/دل إضافية بعد ٩-١٨ شهراً، في حين يتضاعف عدد الصفيحات بعد سنة). بيد أن التظاهرات الهيكلية هي الأبطأ استجابة (مع وجود بعض التحسن السريري في السنة الأولى من العلاج، أما التحسن الشعاعي فيحتاج إلى أطول من ذلك)، والإصابة الرئوية معندة نسبياً.

يستطب العلاج المعيض للإنزيم بـ Imiglucerase في المصابين بداء غوشيه النمط١ الذين تضم الأعراض والعلامات السريرية للمرض لديهم فقر الدم ونقص الصفيحات والإصابة الهيكلية، أو الضخامة الحشوية.

تختلف شدة المرض وسرعة ترقيه اختلافاً كبيراً؛ ولاسيما في البالغين مما يجعل القرار العلاجي صعباً للغاية.

يبقى العلاج بـ Imiglucerase قبل ظهور الأعراض اعتماداً على النمط الجيني مختلفاً عليه بسبب عدم وجود ارتباط بين النمط الجيني وشدة المرض إضافة إلى كلفة العلاج العالية.

وتضم التأثيرات الأخرى للعلاج المعيض للإنزيم عند الأطفال زيادة معدل النمو، وكسب الوزن، وزيادة النشاط، وتصحيح تأخر البلوغ.

لا ترتبط استجابة المرضى للعلاج بالنمط الجيني أو شدة المرض أو استئصال الطحال أو العمر. لكن تبقى استجابة العلاج سيئة مع بعض العوامل مثل التشمع وفرط ضغط وريد الباب، واحتشاء الطحال وتليفه، والإصابة الرئوية، وكذلك وجود خباثات دموية مرافقة. ويستجيب المصابون بترقق العظام للبيسفوسفونات استجابة جيدة.

٢- العلاج الجراحي: كان استئصال الطحال مستطباً في علاج المصابين بداء غوشيه إلا أن ذلك عاد غير ضروري في معظم المرضى بعد دخول العلاج الإنزيمي المعيض. كذلك قد يحتاج بعض المرضى إلى تبديل مفصل الورك أو إلى عمليات مفصلية أخرى، وأفضل توقيت لإجرائها هو بعد عدة أشهر من العلاج الإنزيمي.

أما الحمل، فيمكن للمرأة المصابة بداء غوشيه أن تحمل حملاً طبيعياً، وتلقت بعض المريضات العلاج في أثناء الحمل من دون حدوث مضاعفات، ولكن من الضروري مراقبة الحالة الدموية في المريضات الحوامل غير المعالجات.

المتابعة:

قد يحتاج بعض المصابين بداء غوشيه إلى الاستشفاء إذا أصيبوا بهجمة ألم عظمي حادة لتخفيف الألم. وقد تحدث في المرضى الذين لديهم تظاهرات دموية هجمات نزفية تتطلب القبول في المستشفى. ومعظم المرضى العرضيين الذين يعالجون بالعلاج الإنزيمي المعيض لا يحتاجون إلى الاستشفاء؛ لكن مع مراقبة الارتكاسات التأقية.

المضاعفات:

قد تحدث هجمات من الألم العظمي بسبب الاحتشاءات، ومن الشائع حدوث النخرة الجافة في مفصل الورك. وذكرت حوادث تمزق طحال تالٍ للرض.

يؤدي ارتشاح الرئة بخلايا غوشيه إلى مرض رئوي سريري مثل تليف الرئة الذي يكثر في النمط الثاني، وتوجد حوادث تليف رئة في الأطفال المصابين بالنمط الثالث. أما تشمع الكبد فنادر.

قد تحدث شذوذات مناعية في المصابين بداء غوشيه تضم فرط غاما غلوبولين الدم، وعوز الخلايا التائية في الطحال، وضعف الجذب الكيميائي للعدلات. كما تشير الدلائل الحديثة إلى أن الطفرات في جين الغلوكوسيريبروزيداز قد تكون عامل خطورة للإصابة بداء باركنسون.

الوقاية:

توجد برامج مسح في بعض المراكز لتحديد الأزواج الذين يحملون خطورة عالية لولادة طفل مصاب بداء غوشيه، كما يمكن إجراء التشخيص داخل الرحم.

الإنذار:

التظاهرات المرضية قليلة لدى كثير من المصابين بداء غوشيه، ومعدل الحياة طبيعي من دون أي علاج.

والإنذار في المرضى العرضيين المصابين بداء غوشيه من النمط الأول أو الثالث المعالجين جيد جداً، مع تراجع الضخامات الحشوية وتحسن قيم الخضاب والصفيحات تحسناً جيداً. وقد ذكرت دراسة حديثة أن معدل الحياة المتوقع حين الولادة في المصابين بداء غوشيه النمط الأول نحو ٦٨ سنة مقارنة مع ٧٧ سنة عند أقرانهم الطبيعيين.

والخلاصة يعدّ داء غوشيه أكثر أنماط أدواء خزن الشحوم

شيوعاً، ينجم عن عوز إنزيم غلوكوسيريبوزيداز المؤدي إلى تجمع السكاكر الشحمية ضمن الجسيمات الحالّة؛ أي الليزوزيمات داخل الخلية. أصبح هذا المرض الاستقلابي قابلاً للمعالجة بتعويض الإنزيم الناقص. ويجب البدء باكراً بالعلاج الإنزيمي المعيض؛ كي يُمنع حدوث المضاعفات غير العكوسة.

- يورث بشكل جسدي متنحٍ وعلى الصبغي الأول.

- له ثلاثة أنماط سريرية، تكون الإصابة الحشوية والنقوية في كل الأنماط. ويتميز النمط الثاني والثالث بالإصابة العصبية المركزية.

زرع نقي العظم (زرع الخلايا الجذعية الدموية)

فائقة العجلاني

يهدف زرع نقي العظم bone marrow transplantation (BMT) أي زرع الخلايا الجذعية stem cell transplantation hematopoietic (HSCT) إلى إعادة تكوين جميع العناصر الخلوية للدم hematopoiesis وذلك بنقل الخلايا الجذعية الدموية متعددة القدرة للمريض بعد معالجة كيميائية وشعاعية شافية مبدئياً ولكنها مثبطة بشدة للنقي وذلك في الأمراض الخبيثة، وفي الأمراض الخلقية أو المكتسبة المهددة للحياة.

أولاً- الخلايا الجذعية:

تسمى أيضاً الخلايا الأرومية، يتضح من اسمها أنها هي التي تكون الكائن البشري، وتتصف هذه الخلية بالقدرة على:

- التجدد الذاتي.
- الانقسام لفترة غير محدودة.
- التمايز لخلايا ذات وظيفة محددة متخصصة.

تتفاوت الخلايا الجذعية بمستوى قدرتها على تكوين خلايا الجسم المختلفة ويأتي ذلك من أنها خلايا غير متخصصة وغير مكتملة الانقسام مما يجعلها قادرة على تكوين أجزاء مختلفة من الجسم تحت ظروف معينة وبعد عدة انقسامات.

تعد البويضة الملقحة خليةً جذعية كاملة القدرة (شاملة الوسع) totipotent تكوّن كل خلايا الجنين بما فيها المشيمة والأغشية الداعمة، ويستمر انقسامها إلى اليوم الرابع حين تتشكل خلايا قادرة على تكوين خلايا الجسم كاملة؛ ولذا تسمى متعددة القدرات pluripotent التي يستمر انقسامها إلى أن تعطي خلايا ذات قدرة أقل من سابقتها ومتخصصة بنسيج معين تسمى وافرة القدرة multipotent، وهي الخلايا الموجودة في الأنسجة الجسمية ووظيفتها إعادة تكوين الخلايا المتميزة في النسيج أو العضو وإصلاحه بعد الأذيات. الخلايا الجذعية الدموية هي النموذج للخلايا متعددة القدرات، وتوجد عند الإنسان في دم الحبل السري لتمتعها بخاصية الهجرة في أثناء نمو الجنين، أما بعد الولادة فتسكن نقي العظم.

بدأ العلاج بزرع النقي في عام ١٩٣٩ عندما نقل Osgood خلايا النقي وريدياً لعلاج فقر الدم اللاتنسجي، وكان يستخدم في علاج الحالات الميؤوس منها، ولكن التطور التقني المذهل أدى إلى فرضه طريقة علاجية للعديد من الأمراض التي كانت تعد مميتة.

مصادر الخلايا الجذعية:

١- **نقي العظم:** تؤخذ الخلايا الجذعية من نقي العظم وهو ما يسمى بالقطف **harvesting**. تجرى بزول عديدة جداً





الشكل (١) قطف نقي العظم من المتبرع

من الأشواك الحرقفية للمتبرع تحت التخدير العام، ويتم جمع النقي في أكياس خاصة على سيترات ضمن شروط تعقيمية صارمة، ويقطف عادة نحو ٥٠٠-١٠٠٠مل من النقي وذلك بحسب وزن المريض وتعداد الكريات البيض في كيس القطف.

يبقى المتبرع يومين أو ثلاثة أيام في المستشفى يراقب خلالها ويعطى مسكنات الألم، وقد يحتاج إلى نقل الدم ولاسيما الأطفال. يحافظ المستشفى على اتصاله بالمتبرع، فقد يحتاج المريض إلى عينات من دم المتبرع لاحقاً لدعم الزرع وهو ما يسمى: تسريب لمفاويات المتبرع donor lymphocyte infusion (DLI). هذا النقي يمكن نقله طازجاً أو تجميده لحين اللزوم.

٢- الدم المحيطي: وذلك بتكثيف الخلايا الجذعية الدموية ثم قطفها: يمكن تعرف الخلايا الجذعية الدموية بوجود واسمات عليها وأكثرها استعمالاً الواسم CD34 الذي يسمح بتعدادها بأجهزة قياس الجريان الخلوي flow cytometry. توجد هذه الخلايا في نقي العظام حيث تشكل ١/٩٠ من الخلايا النقوية، أما في الدم المحيطي فتبلغ نسبتها ١/١٧٠٠ ويرتفع هذا الرقم كثيراً حتى ١/٩٠ بعد إعطاء محرضات النمو G-CSF.

تفصل الخلايا الجذعية مع الكريات البيض من دم المتبرع باستخدام أجهزة فصل الخلايا وتجمع في أكياس صغيرة (غريسة)، تجمد الغريسة بعد إضافة الـdimethylsul foxide (DMSO) للوقاية من أذيات التجمد على الخلايا، وتحفظ بالأزوت السائل بدرجة حرارة -١٩٥مئوية، ويمكن إجراء بعض التعديلات



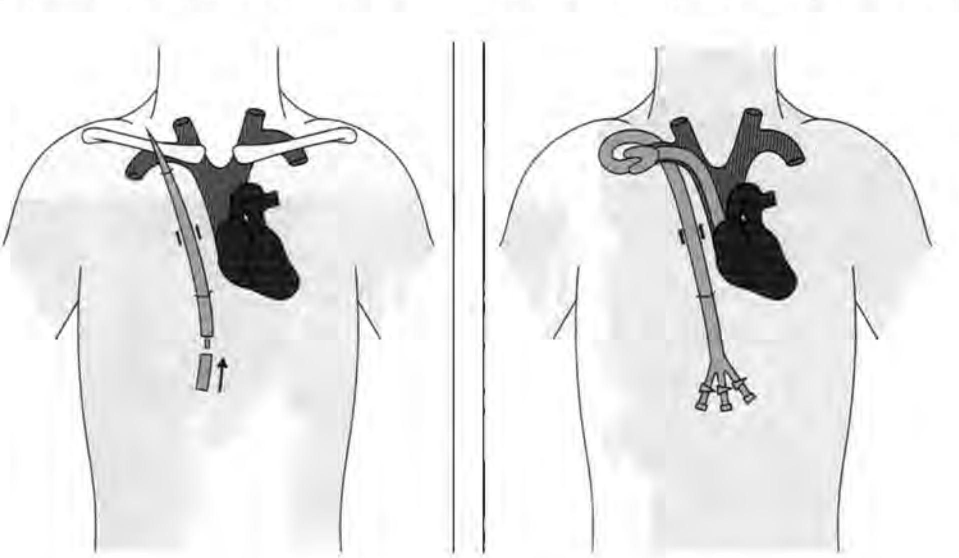
الشكل (٢) إضافة DMSO إلى الغريسة في حجرة عقيمة

عليها كإزالة اللمفاويات. هذه هي الطريقة الأكثر شيوعاً عالمياً؛ لأنها لا تحتاج إلى التخدير وتؤدي إلى زرع أسرع، وتطبق في الزرع الذاتي وفي نحو ٧٥٪ من الزرع الغيري (الشكل ٢).

٣- دم الحبل السري: جمعه سهل وغير راض، قليل التلوث بالأمراض المعدية، ولكنه محدود الحجم مما يجعل الاستفادة منه للأطفال على نحو خاص، يجمد في مصارف دم الحبل السري العديدة في العالم.

ثانياً- زرع النقي/الخلايا الجذعية:

بعد حساب عدد الخلايا الضرورية بحسب وزن المريض ونوع الزرع يحضر المريض بالـ paracetamol والـ chlorpheniramine، وتنقل الغريسة بعد إذابتها من التجميد مباشرة، ويتم ذلك في غرفة المريض المعزولة عبر القثطرة المركزية وذلك ببطء شديد في البدء، إذ قد يحدث في حالات نادرة ارتكاس تأقي لذلك يجب وصل المريض بجهاز مراقبة قلبية ووضع عربة إنعاش كاملة لتوقف القلب بقربه (الشكل ٣).



الشكل (٣) وضع القثطرة بتخدير موضعي

ثالثاً- التطابق النسجي والزمر الدموية:

يتضمن زرع الخلايا الجذعية (الغريسة) نقل الخلايا المناعية اللمفاوية البائية والتائية الخاصة بالمتبرع إلى المتلقي، أي إدخال جهاز مناعي غريب للمريض (الثوي)، فإضافة إلى الرفض المعتاد في زرع الأعضاء الذي ينحصر برفض الغريسة؛ سترفض هذه الغريسة الثوي وهو ما يعرف بارتكاس الغريسة ضد الثوي graft- versus- host disease (GVHD). يستفاد من هذا الارتكاس للشفاء من المرض المتبقي في بعض الأمراض الخبيثة وذلك لفعالية رفض الغريسة للمفومة graft versu sleukemia/lymphoma (GVL) وإن فعالية الـ GVL هي التي أدت إلى تطوير التحضير منخفض الشدة RI (reduced intensity conditioning)، لذلك يجب أن يكون التطابق في الـ HLA في الصنفين I وII في الأمراض السليمة، ولا يشترط التطابق ولا حتى التوافق في الزمر ABO ولاسيما بعد استعمال أجهزة فصل الخلايا.

رابعاً- نماذج الزرع:

١- بحسب المتبرع:

● **الذاتي autologous:** تؤخذ الخلايا الجذعية من المريض ذاته.

● **الغيري allogeneic:** تؤخذ الخلايا الجذعية من المتبرع الذي يكون قريباً للمريض (من أشقائه، أو أقربائه) أو غير قريب من مصارف النقي، ولكل من هذين النموذجين مزاياه ومضاعفاته.

٢- بحسب نسبة التطابق في الزمر النسيجية HLA بين المريض والمتبرع: حين يكون التطابق تاماً يسمى الزرع متماثلاً identical ونتائجه هي الأفضل، ولهذا يتم البحث عن المتبرع بين الأشقاء، أما حين تطابق جينات الـHLA الموجودة على صبغي واحد فيسمى التطابق متماثل النمط الفرداني haploidentical، وأما حين يوجد اختلاف فهو الزرع غير الموافق mismatched. يوفر التبرع من غير الأقرباء غالباً فرصاً للزرع للعديد من المرضى سواء أكان المتبرع حياً أم من مصارف النقي والخلايا الجذعية ومصارف دم الحبل السري. وإن فرصة وجود غريسة مطابقة بالـ HLA من غير الأقرباء لا تتعدى الثلاثين بالمئة.

٣- بحسب برنامج التحضير conditioning (برنامج الزرع): هو العلاج الذي يطبق للمريض قبل نقل الخلايا الجذعية، والغاية هي اجتثاث المرض المتبقي residual disease في الأمراض الخبيثة، وتفريغ النقي من الخلايا النقوية المصابة ليفسح المكان للخلايا السليمة المنقولة لتتكاثر، وأخيراً تثبيط مناعة المريض لتجنب الرفض في الزرع الغيري، ويوجد العديد من المخططات العلاجية التي تعتمد على الأدوية الكيميائية مع تشعيع كامل البدن أو من دونه وبإضافة كابتات المناعة.

إن كثرة وفيات التحضير الماحي للنقي myeloablative conditioning ومضاعفاته ولاسيما بين كبار السن الذين لديهم عوامل خطورة وكذلك الأمراض ذات الإنذار قليل الخطورة (بعض اللمفومات اللاهودجكينية) أدت إلى تطوير فكرة التحضير منخفض الشدةreduced intensity conditioning (RIC)، كما طورت بعض البرامج المكثفة intensified. وهناك العديد من برامج التحضير المستخدمة في مختلف الأمراض، مع العلم بأن برنامجاً واحداً قد يستطب لأمراض مختلفة وأن مرضاً واحداً له العديد من البرامج.

الزرع الذاتي	الزرع الغيري
عمر < ٦٥ سنة	< ٥٥ سنة
لا يحتاج إلى متبرع	يحتاج إلى متبرع / يوجد في ٢٥٪ من الحالات والغريسة خالية من الورم
لا يحدث GVHD عادة	يحدث GVHD وGVL ولها تأثير مفيد
لا يحتاج إلى مثبطات المناعة	تطور مثبطات المناعة أدى إلى تحسن النتائج
الخلية الجذعية متأذية	الخلية الجذعية سليمة

الجدول (١)

خامساً- المعالجة الداعمة:

١- نقل الدم ومشتقاته:

يحتاج المريض إلى العديد من وحدات الكريات الحمر والصفيحات المركزة والرسابة القرية قبل الزرع وفي أثنائه وبعده، ويجب أن تتوافر في مصرف الدم الإمكانات لتلبية المطلوب.

● **التشعيع:** يجب أن تشعع كل مشتقات الدم الخلوية بمقدار 2500cGy وذلك للقضاء على اللمفاويات وتجنب حدوث ارتكاس الغريسة ضد الثوي المميت التالي لنقل الدم tGVHD، وحتماً يجب عدم تشعيع الغريسة، مع العلم بأن التشعيع ينقص كثيراً من عمر وحدة الكريات الحمر. يبدأ التشعيع قبل يوم الزرع بأسبوعين (وأيضاً الزرع الذاتي) ويستمر ٦-١٢ شهراً بحسب الزرع ذاتي - غيري، ولكي ينتهي استعمال كابتات المناعة الشديدة.

● **الفيروس المضخم للخلايا CMV:** بما أن تشعيع مشتقات الدم الخلوية لا يخرب الفيروس فالمثالي أن تنقل فقط المشتقات سلبية الفيروس بغض النظر عن حالة المريض أي ولو كانت تحاليله إيجابية. إن اللجوء إلى إزالة الكريات البيض من وحدات الدم والصفيحات بمرشحات خاصة وبالشروط النظامية يسمح بتجاوز هذه العقبة.

● **عدم التوافق في الـ ABO بين المتبرع والمريض:** وهو لا يؤثر في النتيجة البعيدة للزرع ولا في نسبة حدوث رفض الغريسة ولا في نسبة حدوث ارتكاس الغريسة ضد الثوي، ولكنه يؤدي إلى انحلال دم شديد أو عدم تصنيع الكريات الحمر وذلك بالرغم من اتباع الخطوات المناسبة قبل الزرع وفي أثنائه وبعده. ويجب الانتباه إلى زمرة وحدات المشتقات الدموية المنقولة للمريض.

٢- المعالجة العرضية:

● **التغذية:** تؤدي الحالة الغذائية الجيدة قبل الزرع إلى نتائج أفضل، ولكن دور التغذية الوريدية الكاملة total parenteral nutrition (TPN) لم يحدد بعد.

● **مضادات القياء والمسكنات:** لما كان المرضى يصابون بأذيات شديدة ولاسيما في الفم فإنهم يحتاجون إلى المسكنات المورفينية وريدياً، وكثيراً ما تكون هذه الأذيات مصدراً للخمج وتمنع تغذية المريض فموياً.

يسبب التحضير والمسكنات الأفيونية وغيرها الغثيان والقياء، والعلاج المدرسي لذلك مشاركة مناهضات مستقبلات السيروتونين والديكساميتازون، وقد يضاف الديازيبام، ويبدو أن إضافة مناهض مستقبل النوروكينين١ Neurokinin-1 receptor antagonist (aprepitant) مفيد للقياءات الباكرة والمتأخرة.

سادساً- استطبابات زرع النقي/الخلايا الجذعية:

تتغير استطبابات الزرع مع تطور الطب، فقد أدى اكتشاف مثبطات التيروزين كيناز إلى نقص عدد المرضى المرشحين للزرع الغيري من المصابين بابيضاض الدم النقوي المزمن، وكذلك أدى تطور المعالجة الجينية للأطفال المصابين بعوز المناعة المشترك بنقص إنزيم الـ adenosine deaminase للتحول من الزرع الغيري إلى الذاتي، ويؤمل أن تأخذ المعالجة الجينية دورها في المصابين بالتلاسيميا والداء المنجلي.

إن العمر الذي يحدد عادة مدى تحمل المريض للزرع هو العمر البيولوجي وليس الزمني، وبتطبيق التحضير منخفض الشدة أصبح العديد من كبار السن مرشحين للزرع. وإن عدم توافر متبرع للنقي/الخلايا الجذعية بين إخوة المريض ومطابق له بالـ HLA أدى إلى تطوير الزرع من متبرع غير قريب مطابق أو مطابق بصبغي واحد (متماثل النمط الفرداني) ومغاير بالزمر النسيجية.

سابعاً- مراحل الزرع:

بعد إجراء الفحوص السريرية والمخبرية والشعاعية والاستقصاءات لتشخيص المرض ودرجة خطورته يناقش استطباب زرع النقي ونوعه ذاتياً أم غيرياً، ويقرر مخطط المعالجة (الشكل ٤).

١- اختيار المريض والمتبرع: يدرس المريض لتحديد نسبة الخطورة لتحمل هذا الإجراء، ومن عواملها المرحلة المتقدمة من المرض، والعمر ولاسيما العمر البيولوجي، وفي الزرع الغيري يدرس التطابق النسجي، وجنس المتبرع وعمره ودرجة قرابته وسلبية الـ CMV لديه. وتجرى للمريض فحوص مخبرية وكيميائية حيوية وجرثومية وفيروسية واختبارات وظائف الكبد والرئة وخزعة للعظم وبزل للنقي إضافة إلى إجراء الفحوص الشعاعية والاستشارات الطبية المختلفة.

المتبرع الحي: غاية الفحوص توفير سلامة المتبرع في أثناء تحريك الخلايا الجذعية وقطفها، وسلامة الغريسة من التلوث بأي عامل ممرض قد ينتقل للمريض، والتأكد من تطابق الزمر النسيجية. يمنع المتبرع من التبرع بوحدات الدم أو الصفيحات للمريض ولكن قد تؤخذ منه وحدة دم لنقلها له في أثناء القطف إن احتاج. ويجب الانتباه إلى أن المتبرع إذا احتاج إلى الدم قبل القطف أوفي أثنائه فيجب أن يكون هذا الدم مشععاً لأنه قد يكون السبب في حدوث ارتكاس الغريسة ضد الثوي التالي لنقل الدم t GVH عند المتلقي.



الشكل (٤) مراحل العمل في الزرع الذاتي

٢- علاج المريض: إذا كان المرض خبيثاً فيفضل أن يكون بحالة هوادة قبل الزرع، أما في الأمراض السليمة فمن الضروري إجراء الزرع باكراً قبل حدوث المضاعفات الناجمة عن المرض والعلاج.

٣- القطف: في الزرع الذاتي قد يحتاج المريض إلى البقاء في غرفة معزولة خلال فترة تثبيط النقي الشديد نحو ١٠-١٤ يوماً. أما المتبرع من الدم المحيطي فيمكن أن يتم التحريض والقطف منه خارجياً، أما قطف النقي من نقي العظام فيحتاج إلى استشفاء ٣-٤ أيام.

٤- التحضير والزرع: يتم في غرفة معزولة،إذ ينقص تعداد الكريات البيض والصفيحات إلى الصفر ولفترة تستمر ٢-٤ أسابيع وسطياً على حسب ما يكون الزرع ذاتياً أو غيرياً، يحتاج المريض خلالها إلى نقل الدم ومشتقاته للوقاية من الأخماج الجرثومية والفطرية والفيروسية ومن الخمائر، وإلى تغذية خاصة، كما يبدأ بالعلاج بكابتات المناعة لتجنب الرفض والوقاية من الـ GVHD.

٥- تخريج المريض والمتابعة: يخرج المريض إلى منزله بعد انتهاء تثبيط النقي، وعليه العودة إلى العيادات للمتابعة ولاسيما في الأشهر الثلاثة الأولى.

ثامناً- مضاعفات الزرع:

١- المضاعفات الباكرة:

أ- مضاعفات ناجمة عن المعالجة الكيميائية والشعاعية: إضافة إلى التأثيرات الجانبية المعتادة للمعالجة الكيميائية والشعاعية المكثفة - التي تتطلب عناية خاصة عند مرضى الزرع، وأهمها أذية الأغشية المخاطية الشديدة الإيلام - تحدث بعض المضاعفات وإن كانت قليلة الحدوث لكنها خطرة جداً.

● **التهاب المثانة النزفي:** تختلف نسبة حدوثه بحسب الوقاية المتبعة، وسببه إما الأدوية ولاسيما الـ cyclophosphamideو busulfan وهو يحدث بعد عدة أيام من العلاج، وإما بسبب فيروسي وتظهر الأعراض بعد نحو الشهر من الزرع، ويفاقم نقص الصفيحات وربما اضطرابات التخثر الإصابة لدى المريض. وقد تتطلب المعالجة في الحالات الشديدة اللجوء إلى خزع المثانة فوق العانة أو استئصال المثانة.

● **مضاعفات وعائية:** تحدث بكثرة خلال الشهرين الأولين من الزرع، بسبب أذية بطانة الأوعية وتؤدي إلى مجموعة من المتلازمات، وهي:

× **الداء مسدّ الأوردة الكبدية hepatic veno-occlusive disease (VOD):** يبدأ خلال الشهر والنصف الأول من الزرع ويبدأ أحياناً متأخراً، يتظاهر بيرقان واحتباس السوائل (وهنا تكمن أهمية متابعة وزن المريض بدقة) وضخامة كبد مؤلمة. تختلف نسبة حدوثه بحسب المراكز ووسطيا من ٣٪ في الزرع الذاتي إلى ٨٪ في الزرع الغيري. ترتكز الوقاية على تجنب الأسباب المؤهبة، وفي الحالات ذات الخطورة العالية للإصابة بهذا الداء يفضل الزرع بتحضير منخفض الشدة، أو البدء منذ اليوم الأول للتحضير بإعطاء الـ defibrotide، أما عند حدوث الإصابة فيحتاج المريض إلى العلاج الداعم إضافة إلى defibrotide وأحياناً للجراحة أو لزرع الكبد. تصل نسبة الوفيات إلى ١٨-٢٨٪ من الحالات، وتشكل ١-٣٪ من وفيات الزرع.

× **متلازمة تسرب السوائل capillary leak syndrome:** تحدث في الأسبوعين الأولين من الزرع، تسبب أذية البطانة الوعائية خروج السوائل إلى الأنسجة، فتؤدي إلى زيادة الوزن والوذمات وانصباب الجنب والصفاق والتامور غير مستجيبة للمدرات، وهي إصابة خطرة إذا تطورت لقصور الأعضاء العديد ولا علاج نوعياً لها.

× **متلازمة الازدراع engraftment syndrome**: تحدث بسبب تحرر السيتوكينات من الأنسجة المتأذية بالمعالجة الكيميائية العنيفة، وتظهر في الأيام الثلاثة التالية لبدء ظهور العدلات، وأعراضها: حمى شديدة لاخمجية، وطفح جلدي، وارتشاحات رئوية. تستجيب جيداً للعلاج بالميتيل بريدنيزولون.

× **النزف السنخي المنتشر diffuse alveolar hemorrhage**: يشابه الإصابة الكبدية ولكن في الرئة، نسبته ١-٥٪ في الزرع الذاتي وأكثر قليلاً في الزرع الغيري، يفيد فيه العلاج بالميتيل بريدنيزولون، والعامل السابع المفعل rFVIIa، والوفيات عالية جداً.

× **اعتلال الأوعية الخثري thrombotic microangiopathy**: بسبب سمية التحضير الشديد الذي يؤدي إلى سوء وظيفة بطانة الأوعية وتفعيل الصفيحات، وقد تفيد في معالجته أضداد العامل المنخر للورم anti-TNF MoAb.

× **التهاب الرئة مجهول السبب idiopathic pneumonia syndrome** وهو ما كان يسمى بذات الرئة الخلالية، لا يحدث في الزرع الذاتي، ويؤهب له الـ TBI. يتوفى ٥٠-٧٠٪ من المصابين به بالرغم من المعالجة بالستيروئيدات والـ anti-TNF MoAb.

× **متلازمة سوء وظيفة الأعضاء العديدة multiple organ dysfunction syndrome**: وسببه كل ما سبق ذكره، ولا علاج فعالاً له.

ب- مضاعفات ناجمة عن تثبيط النقي: مثل النزوف وفقر الدم ومعالجتهما داعمة. أما الأخماج فهي السبب الرئيسي للمراضة والوفيات بعد الزرع، وتسببها الجراثيم، والفيروسات، والفطور والخمائر، واللانموذجات والأوالي والطفيليات. يحدد وقت استعادة المناعة reconstitution نوع الخمج، ويقدم زرع النقي نموذجاً فريداً لاستعادة المناعة المتدرجة ويوضح على نحو دقيق العلاقة بين نوع عوز المناعة وحدوث خمج ما. أدى تطور طرق الزرع إلى تغير شكل الأخماج ووقت حدوثها، فالتحضير منخفض الشدة أدى إلى قصر فترة نقص العدلات وبالتالي الأخماج المرتبطة بها، ولكن التحضير منخفض الشدة يخفض الوفيات المرتبطة بالزرع من دون أن ينقص من خطورة ارتكاس الغريسة ضد الثوي أو من الأخماج بالفطور والفيروسات.

إن المراضة morbidity ومعدل الوفيات mortality بسبب الأخماج أقل بكثير في الزرع الذاتي، ولما كان هذا الزرع يجرى من الخلايا الجذعية من الدم المحيطي فإن نقص العدلات لا يستمر على نحو عام أكثر من أسبوعين، ولذلك فإن الأخماج الجرثومية وكذلك الإصابة بالفطور غير مهددة للحياة عادة، ولكنها خطرة أحياناً بسبب كابتات المناعة العلاجية السابقة ونقص الغلوبولينات المناعية، وإن تشعيع كامل البدن يؤهب للأخماج المتأخرة.

تدبير الحمى والأخماج:

إن المرضى الذين يجرى لهم الزرع الغيري هم المعرضون للأخماج الانتهازية وللنهاية السيئة، والمرضى الذين أجري لهم الزرع الذاتي يحتاجون إلى العناية نفسها خلال الشهرين الأولين من الزرع. يمكن توثيق ٣٠٪ فقط من حالات الحمى المرافقة لنقص العدلات جرثومياً، يبدأ تجربة العلاج بالـ beta lactam الذي يكفي وحده ما لم توجد ضرورة سريرية لإضافة الـ aminoglycoside، أو إضافة الببيتيدات السكرية glycopeptide كالشك بتلوث القثطرة المركزية.

توجه الوقاية من الأخماج: أولاً للأخماج المستشفوية nosocomial إذ إن تصفية هواء غرفة المريض بالمرشحة الخاصة HEPA ينقص نسبة الأخماج الفطرية أكثر من الجرثومية، وإن تنقية المياه ضرورية لتجنب الإصابة بالفيلقيات والزائفة الزنجارية P. aeruginosa وثانياً توجه الوقاية من انتقال الجراثيم عن طريق الفم والأنبوب الهضمي بوضع المريض على حمية طعامية خاصة خالية من الجراثيم، وإعطاء الصادات سواء الممتصة منها أم غير الممتصة مثل Colimycin/ levofloxacin مع مراقبة ظهور ذرار معندة وخمائر، وثالثاً توجه الوقاية إلى العناية بالقثطرة المركزية. ومع تطبيق الصادات الحيوية فإن المتابعة تكون بحسب النتائج المخبرية والاستقصاءات.

ذات الرئة: يصاب نصف المرضى المجرى لهم الزرع الغيري - المحضرين بالعلاج المعتاد- بذات الرئة بآليات مختلفة، ثلثاها خمجي، ومن الأسباب الأخرى لإصابة الرئة: وذمة الرئة، والصمة الرئوية، والنزف داخل الأسناخ، والإصابة السنخية البروتينية. يجب إجراء الغسيل القصبي السنخي وتنظير القصبات باكراً والبحث عن المتكيسة الكارينية (الجؤجؤية) pneumocystis carinii إن سمحت حالة المريض وذلك قبل البدء بالـ pentamidine.

بعد الشهر الثالث من الزرع تنخفض الغلوبولينات المناعية ويوصى بتعويض النقص إذا كان أقل من ٣غ/ل، أثبت لقاح المكورات الرئوية والمستدمية الدموية المزدوجة (الشهر ٣-٦-١٢) بعد الزرع الغيري فعاليته إذا أعطي باكراً، ويبدو أنه لا

يتأثر بوجود ارتكاس الغريسة ضد الثوي.

إن الإصابة بالفطور الغازية invasive fungal infection من الأسباب المهمة للمراضة والوفيات، إذ تقدر نسبة حدوثها بـ ١٠-٢٥٪ بعد زرع النقي الغيري ونسبة الوفيات فيها عالية تصل لأكثر من ٧٠٪، وتسبب المبيضات البيض Candida والرشاشيات Aspergillus معظمها. يؤهب لها نقص العدلات الشديد والمديد والمعالجة بالستيروئيدات فترة طويلة. يُنقص الهواء المنقى بالمراشح عالية الفعالية أو بالضغط الإيجابي الإصابة بالفطور الرشاشية كثيراً ولاسيما في الزرع الغيري، والوقاية بالـ fluconazole أصبحت حالياً أقل فعالية وربما يفضل الـ itraconazole.

إذا استمرت الحمى بعد ٣-٥ أيام من المعالجة بالصادات تبدأ المعالجة التجريبية empirical strategy بمضادات الفطور مع إجراء الاستقصاءات الضرورية المخبرية والشعاعية، وقد سمح تقصي الفطور المتوالي - بالبحث عن المستضدات في الدم والتصوير المقطعي المحوسب - بالانتقال من المعالجة التجريبية إلى ما يسمى المعالجة الاستباقية pre-emptive، ولا ننسى أن الحمى هي من علامات ارتكاس الغريسة ضد الثوي.

أثبت الـ voriconazole - وهو قاتل للفطور من الجيل الثاني- فعاليته في معالجة الفطور الرشاشية والمبيضات غير البيض وعديد من الفطور النادرة، ومع أن فعاليته تفوق الـ amphotericin يتطلب استعماله مراقبة وخبرة. علماً أن الإصابة بالفطور الرشاشية هي أكثر سبب للوفيات بالأخماج الفطرية فيمن أجري لهم الزرع الغيري، والرئة هي أكثر مكان للإصابة.

تكثر الإصابة بالفيروسات بعد زرع النقي وقد تهدد الحياة، ولاسيما إصابة الرئة أو الكبد أو الجملة العصبية المركزية في الذين أجري لهم الزرع الغيري.

الخمج بفيروس الحلأ البسيط herpes simplex (HSV) شائع جداً، يصعب التمييز سريرياً بين إصابة الأغشية المخاطية به والتهاب الأغشية المخاطية المحدث بالأدوية الكيميائية، وهي فضلاً عن ألمها مدخل للجراثيم، ويوصى بالوقاية بالـ acyclovir عند المرضى إيجابيي المصل.

الخمج بالفيروس المضخم للخلايا cytomegalovirus (CMV) لما كانت الإصابة به خطرة تستطب المعالجة الوقائية والاستباقية preemptive التي تبدأ بالمعالجة بالـ ganciclovir أو الـ valganciclovir في المرضى ذوي الخطورة العالية كالزرع الغيري مع عدم توافق الزمر النسيجية؛ لأن إعطاءه للمرضى عامة أدى إلى تأخير استعادة المناعة وحدوث الخمج بالـCMV متأخراً ولم يحسن البقيا. تتضمن الوقاية نقل المشتقات الدموية سلبية الفيروس أو إزالة الكريات البيض بالمراشح الخاصة.

الخمج بفيروس ابشتاين Epstein-Barr والأدواء اللمفاوية التكاثرية قد تهدد حياة المرضى المجرى لهم الزرع الغيري، والمعالجة الاستباقية في هؤلاء المرضى هي بالـ rituximab للوقاية من اللمفومات بعد الزرع.

تحدث إصابات بفيروسات عديدة أخرى كفيروس الحلأ البسيط وفيروس الحماق والفيروسات الغدية adenovirus التي تسبب أخماجاً منتشرة في حالات الزرع الغيري، ومع حدوث تراجع تلقائي أحياناً تزداد خطورتها عند الأطفال مع زرع غير موافق بالزمر النسيجية. يفيد الـ ribavirin، cidofovirللمعالجة الاستباقية.

أخماج أخرى: الإصابة بالمقوسات toxoplasma تحدث في ٦٪ من المرضى، وتتفعل بسبب ارتكاس الغريسة ضد الثوي. يجب الوقاية من إصابة الرئة بالمتكيسات الكارينية pneumocystis carinii في الزرع الغيري مدة تزيد على ٦ أشهر حين استمرار التثبيط المناعي، ولما كان الـ trimethoprim-sulfamethoxazole لا يستطب نظراً لسميته النقوية يعطى الإرذاذ بالـ pentamidine.

ج- ارتكاس الغريسة ضد الثوي graft versus host disease (GUHD): هو أكثر مضاعفات زرع النقي الغيري حدوثاً بالرغم من كابتات المناعة التي تعطى وقائياً ومن كون المتبرع مطابقاً في الزمر النسجية وشقيق الأخذ، وذلك نتيجة التفاعل بين اللمفاويات التائية الناضجة للمتبرع والخلايا المقدمة للمستضد antigen presenting cells (APCs) في المريض، وهذا الارتكاس خاص بزرع النقي والخلايا الجذعية الدموية لاحتواء الغريسة على الخلايا اللمفاوية. حدد Billingham منذ عام ١٩٦٦ الشروط الثلاثة الواجب توافرها لظهور الـ GVHD وهي: إعطاء خلايا قادرة مناعياً immunocompetent، وعدم التطابق النسجي بين المتبرع والمتلقي، وأخيراً عدم قدرة المتلقي على تدمير الخلايا المزروعة أو المنقولة أو شلها.

الآلية الإمراضية المناعية: الآلية معقدة، تتعرف الخلايا الفعالة مناعياً الموجودة في الغريسة (من المتبرع) أو التي تتولد بعد الازدراع engraftment خلايا المريض وأنسجته (الثوي) لأنها غريبة وتحرك هجوماً مناعياً ضدها. فبعد زرع النقي تقوم الخلايا التائية للمتبرع بمهاجمة أنسجة

الثوي المختلفة بمستضداتها وخاصة الـ HLA، ورغم ذلك يحدث هذا الارتكاس بعد الزرع المتطابق بالـ HLA حتى لو كان من الإخوة وذلك لوجود اختلاف وراثي في بروتينات بعض مستضدات الصنف الأول للزمرة النسيجية تسمى مستضدات التوافق النسجي الصغرى mismatches minor histocompatibility antigens تؤدي إلى GVHD شديد عند الكهول، ولكن الخلايا الخبيثة قد تتفرد بها دون السليمة مما يجعلها هدفاً لرفض الغريسة للابيضاض أو اللمفوما graft versus leukemia (GVL) وبالتالي الشفاء. ومع أن اللمفاويات التائية للمتبرع غير مرغوب بها لإحداثها ارتكاس الغريسة ضد الثوي فإنها نافعة للازدراع engraftment وذلك بالوقاية من رفض المريض بما تبقى من جهازه المناعي لخلايا الغريسة. يمكن تلخيص الآلية المناعية للـ GVHD الحادة بثلاث مراحل:

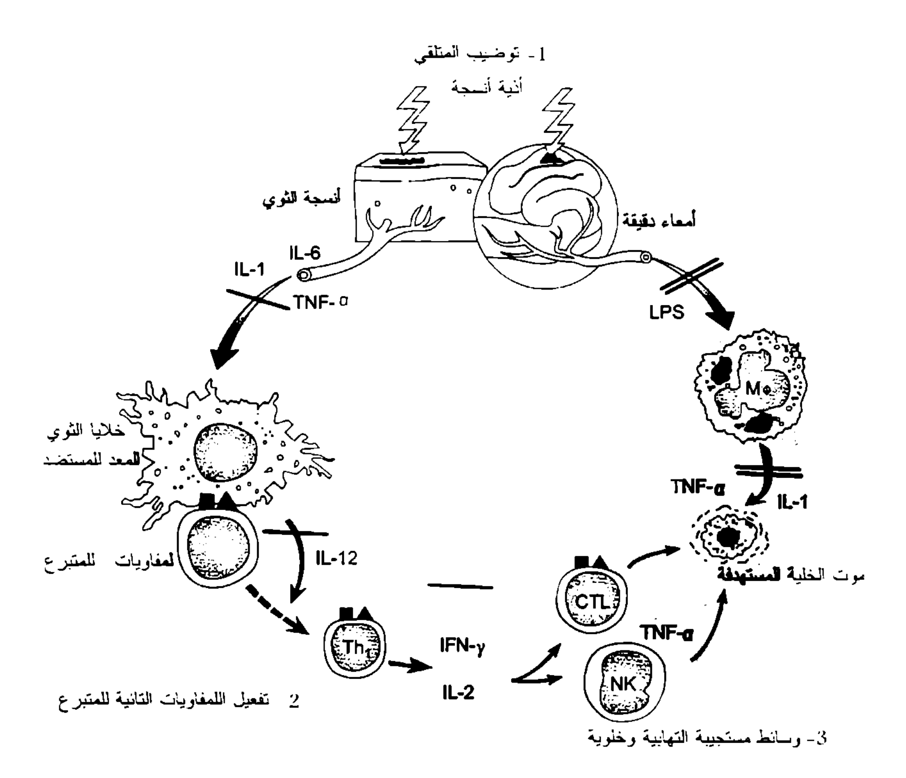
- **تأثير التحضير:** يؤدي علاج التحضير وما ينجم عنه من إطلاق كمية كبيرة من السيتوكينات الالتهابية إلى كشف مستضدات التوافق النسجي للثوي مما يسهل تعرفها.
- **تفاعل خلايا** المتبرع التائية مع خلايا الثوي المقدمة للمستضد APCs يؤدي إلى **إفراز السيتوكينات** التي تزيد من **تكاثر الخلايا التائية.**
- **الوسيطات الالتهابية:** هذه المرحلة معقدة، تنفذها خلايا عديدة منها اللمفاويات السامة للخلايا cytotoxic effector cell (CTLs)، والقاتلة الطبيعية NK واللمفاويات الكبيرة ذات الحبيبات، مما يؤدي إلى إطلاق العديد من السيتوكينات مثل TNF-a، IL1- والـ nitric oxide من البلاعم، والتفاعل الحادث يؤدي إلى أذية الأعضاء (الشكل ٥).

التصنيف: تبدل التصنيف التقليدي بين حاد يحدث خلال مئة يوم الأولى من الزرع، ومزمن يحدث بعد ذلك؛ لأن الحاد قد يدوم أو يتكرر أو يبدأ متأخراً بسبب التحضير ناقص الشدة، وكذلك المزمن قد يبدأ باكراً، لهذا يفضل التفريق بحسب الآليات والأنسجة المستهدفة والعلاج.

(١)- الشكل الحاد acute (aGVHD): يحدث بسبب اللمفاويات التائية الموجودة في الغريسة والفعالة مناعياً immunocompetent، تراوح نسبة حدوثه بين ١٠-٨٠٪ بحسب عوامل الخطورة.

الأعراض والتشخيص: الجلد والأنبوب الهضمي والكبد هي الأعضاء المستهدفة، وقد تصاب الأنسجة المولدة للدم أو الرئة، مع وجود أعراض عامة كالحمى والوهن ونقص الوزن.

- تحدث **الإصابة الجلدية** (الشكل ٦) في أكثر من ٩٠٪ من الحالات وتتظاهر باندفاعات حمامية حطاطية (الشكل ٧- أ) تبدأ على الراحتين والأخمصين وقد تظهر فقاعات (الشكل ٧- ب) أو توسف مؤلمة وحاكة، تفيد خزعة الجلد في



الشكل (٥) آلية ارتكاس الغريسة ضد الثوي

المتلقي	المتبرع
العمر المتقدم	التطابق النسجي، أقرباء/غير أقرباء
برنامج التحضير، RIC أقل إحداثاً	اختلاف الجنس، أنثى - > ذكر
برنامج الوقاية من الـ GVHD	تمنيع بنقل الدم أو الولادات
	منشأ الخلايا الجذعية الدم المحيطي > النقي > دم الحبل السري

الجدول (٢) عوامل الخطورة في الـ aGVHD.

التشخيص إذا اقترنت بالتلوينات المناعية أو بالدراسة بالمجهر الإلكتروني.

- وتبدأ **الإصابة الهضمية** بغثيان وإسهالات غزيرة مدماة أحياناً، وأحياناً آلام بطنية شديدة، قد تساعد خزعة المعدة والأمعاء على تشخيص الإصابة وتمييزها من الإصابات بالفيروسات كالـCMV، وقد يحتاج المريض إلى التغذية الوريدية الكاملة في الحالات الشديدة.

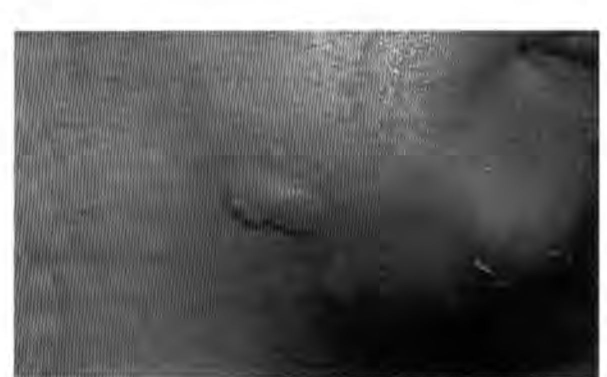
- تتظاهر **الإصابة الكبدية** بركودة صفراوية، وتجرى الخزعة حين صعوبة التفريق بينها وبين إصابة فيروسية أو دوائية.

تصل نسبة حدوث ارتكاس الغريسة ضد الثوي الحاد إلى ٢٠-٥٠٪ من المرضى في الزرع المتماثل الزمر النسيجية identical HLA بين الإخوة وذلك بحسب برنامج الوقاية، وإلى ٦٤٪ حين يكون المتبرع غير قريب ولو كان مماثلاً بالزمر



الشكل (٦) إصابة الجلد بعد أسبوعين من الزرع تم عزل Fusarium spora





أ ب

الشكل (٧) أ- اندفاع حمامي حطاطي. ب- فقاعات جلدية

النسيجية، تحدث الوفيات العالية بسبب أذية الأعضاء وكثرة الأخماج، حين يتظاهر هذا الارتكاس فإن استجابته للعلاج الأولي هي أهم منبئ عن البقيا.

الوقاية: تكون الوقاية من الـ GVHD بالتنميط الدقيق لـ DNA للمتبرع والمريض وخاصة إذا كانت الـ GVL لا ضرورة لها (فقر دم لا مصنع، أو أمراض وراثية استقلابية)، وبعلاج المريض في أثناء التحضير إذ تتبع معظم المراكز حالياً مشاركة دوائية بين مثبط للكالسينورين مثل الـ tacrolimus,cyclosporin، وشوط قصير من الـ methotrexate (MTX) الذي أثبت أنه يحقق أحسن توازن بين الـ GVHD والـ GVL حين يكون المتبرع من الإخوة المتماثلين بالـ HLA للمريض، أما في الزروع عالية الخطورة فإن الـ sirolimu إضافة إلى الـ tacrolimus مع الـ MTX أو من دونه أدى إلى ازدراع جيد.

العلاج:

× **الخط الأول:** يؤدي إعطاء الميتيل بريدنيزولون MP بمقدار ٢ملغ/كغ/يوم مدة ٧-١٤يوماً مع مثبط للكالسينورين إلى استجابة كاملة في ٢٥-٤٠٪ من الحالات الخفيفة أو متوسطة الشدة، وطبعاً تقل نسبة الاستجابة في الإصابات الشديدة وتختلف الاستجابة بين عضو وآخر وباختلاف المرضى.

× **الخط الثاني:** جرب العديد من كابتات المناعة حين يخفق الخط الأول ولا يوجد خطة واضحة للمعالجة، تراوح نسبة الاستجابة الكاملة والجزئية بين ٣٥-٧٠٪، والبقيا مدة ٦-١٢شهراً هي٣٠٪ تقريباً، قد تفيد المعالجة الضوئية حين تكون الإصابة الجلدية هي الراجحة. ومن المهم جداً إنقاص الستيروئيدات ووقاية المريض من الأخماج.

× **المعالجة الداعمة** مهمة جداً، تغذية وريدية كاملة غنية، إضافة إلى المسكنات الشديدة والوقاية من الأخماج، ومع ذلك تبقى الأخماج السبب الرئيسي للوفيات، والخلاصة أن إنذار الـ GVHD يرتبط بدرجتها وباستجابتها للعلاج.

(٢)- الشكل المزمن chronic (cGVHD): هو السبب الأساسي للمراضة المتأخرة والوفيات غير المرتبطة بالنكس، وتحدث الإصابة بعد ١٠٠-٣٠٠ يوم بعد الزرع وتستمر عدة سنوات وذلك بعد تكوين لمفاويات تائية من الخلايا الجذعية للمتبرع ناجمة عن زرع النقي، قد يسبقها الشكل الحاد أو لا يسبقها، وتشبه الأعراض أمراض المناعة الذاتية، وتقسم إلى محدودة ومنتشرة.

يوضح الجدول (رقم٣) علامات وتشخيص الـ cGVHD الذي اقترح منذ عام ٢٠٠٥ والذي يميز بين العلامات المشخصة diagnostic signs والمميزة distinctive (لا تكفي وحدها للتشخيص) وغير النوعية وأخيراً المشتركة بين الحاد والمزمن (الشكلان ٨ و٩).

الإنذار والوقاية والمعالجة: مع أن حدوث الـ GVHD الحاد هو أكبر نذير لحدوث الـ cGVHD المزمن، فإن الوقاية من الشكل الحاد بمثبطات المناعة لم تقلل من حدوث الشكل المزمن، ومن عوامل الخطورة أيضاً إضافة إلى ما ذكر سابقاً (كالعمر المتقدم والمتبرع، وعدم التوافق النسجي، وعدم قرابة المتبرع من المريض، ومصدر الخلايا الجذعية)، يذكر حقن المريض بدفعات من لمفاويات المتبرع donor lymphocyte infusion (DLI)، والخمج بالـ CMV، وضخامة الطحال وأخيراً الاستجابة للمعالجة الستيروئيدية الباكرة.

يحتاج أكثر من نصف المرضى الذين لديهم إصابة أكثر من ثلاثة أعضاء إلى العلاج مدة سنة إلى ثلاث سنوات، والخط الأول منذ ٢٠سنة هو الستيروئيد prednisolone مدة أسبوعين يخفض تدريجياً بحسب الاستجابة إضافة إلى cyclosporin A (CsA)، ويتابع العلاج مدة ١٢شهراً ولو كان التحسن كاملاً، وحين عدم التحسن أو التطور إلى الأسوأ يمكن تطبيق طرائق أخرى مثل: المعالجة الكيميائية والضوئية بالأشعة فوق البنفسجية خارج الجسم كالـ psoralen ultraviolet (PUVA)، تشعيع خفيف لكامل الجهاز



الشكل (٨) زوال الاصطباغ واضطراب الأظافر



الشكل (٩) شكل شديد من cGVHD إصابة مفصلية وترية.

العلامات المشتركة	العلامات غير النوعية	العلامات المميزة	العلامات المشخصة	المكان
حمامى، اندفاع حطاطي، حكة	--	تغير الاصطباغ	--	الجلد
--	--	--	--	الأظفار
--	--	صلع	--	فروة الرأس
التهاب أغشية	--	--	حزاز منبسط	الفم
--	خوف من الضياء التهاب أجفان	التهاب قرنية وملتحمة جاف	--	العين
--	--	—	حزاز منبسط	المنطقة التناسلية
قمه، نقص وزن	قصور معثكلة خارجي	—	تضيق مريء	الأنبوب الهضمي
بيليروبين ضعف الحد الطبيعي	--	--	--	الكبد
--	--	--	التهاب قصيبات ساد	الرئة
--	معص،آلام مفصلية	التهاب عضلات	التهاب أصفقة، انكماش مفاصل	عضلات، مفاصل، صفاقات
--	نقص صفيحات، نقص لمفاويات، زيادة حمضات	--	--	الأعضاء الدموية والمناعية
--	حبن، انصباب جنب أو تأمور	--	--	غيرها

الجدول (٣) علامات وتشخيص الـ cGVHD.

اللمفاوي total lymphoid irradiation (TLI)، وأدوية كالـ MMF، tacrolimus، thalidomide، rituximab وغيرها.

يسبب الخمج معظم الوفيات عند هؤلاء المرضى: لذا يجب الوقاية من الإصابة بالمكورات العقدية الرئوية والمستدمية النزلية Hemophilus influenza بالصادات أو باللقاح، أما ذات الرئة بالمتكيسة الرئوية Pneumocystis pneumonia فيجب الوقاية منها عند كل المرضى قيد العلاج بمثبطات المناعة فترة طويلة. يعطى المرضى الذين لديهم إصابة كبدية الـ ursodeoxycholic acid، ودموع صناعية في جفاف العين، وأدوية للوقاية من ترقق العظام. ولهذا يجب مقاربة المريض من قبل اختصاصات مختلفة عديدة وذلك لحسن رعايته.

وأخيراً أظهرت الدراسات الاستعادية retrospective أن نسبة الباقين على قيد الحياة فترة طويلة يراوح بين ١٠-٣٠٪ من المرضى، وذلك بسبب الخمج والخباثات الثانوية، مما يؤكد أهمية التشخيص المبكر وتطبيق علاج فعال الذي يحسن من إنذار مرضى الـ cGVHD.

٢- مضاعفات زرع النقي البعيدة (المتأخرة) والعناية بالناجين:

أ- المضاعفات غير الخبيثة:

● **العين:** وهي تصيب الجزء الأمامي من العين، وأكثرها

الساد الذي يحدث بعد ٣-٤ سنوات من تشعيع كامل الجسم total body irradiation (TBI) وجفاف الملتحمة والقرنية مقلداً داء جوغرين، أو تصيب الجزء الخلفي وهي أذية الشبكية الوعائية التي تكثر أيضاً بعد تشعيع كامل البدن مع الـCsA وذمة القرص البصري، ونزوف الشبكية والتهابها.

● **الرئة:** تحدث إصابة حاصرة بعد ٣-٦ أشهر من الـ TBI، كما أن المعالجة الكيميائية والخمج من عوامل الخطورة، وهي عادة لا عرضية وتتراجع غالباً بمدة سنتين، ولكنها قد تتطور وتؤدي إلى الوفاة.

● **العظام والمفاصل:** تأتي النخرة اللاوعائية لمفصلي الوركين في مقدمة الإصابات المفصلية وتحدث عند ٤-١٠٪ من المرضى، الكورتيكوستيروئيد هو المسبب الأساسي ثم تشعيع كامل البدن، أما تخلخل العظام osteoporosis فهو مسبب نسبياً ويتعلق بزمن تناول المريض للكورتيكوستيروئيد والـ CsA، tacrolimus، وتحدث الكسور التلقائية في ١٠٪ من المرضى.

● **الجلد:** يجب تجنب ضياء الشمس، أو وضع كريم واقٍ من الشمس.

● **الغدد الصم:**

× **الغدة الدرقية:** قصور درقية تحت سريري ولاسيما بعد الـ TBI خلال السنة الأولى بعد الزرع، يعاير الـ TSH كل ثلاثة أشهر، وغالباً ما يتراجع تلقائياً.

× **المناسل:** إن قصور المبيض والخصية هو نتيجة متأخرة للمعالجة قبل الزرع والتحضير. يحدث قصور المناسل عند ٧٠٪ من الأطفال المعالجين بزرع النقي، ولذلك من المهم عيار LH، FSH في عمر الـ ٨ سنوات للإناث و٩ سنوات للذكور لمعرفة توقيت البدء بالمعالجة المعيضة لما لها من تأثير في نمو الطفل النهائي وطوله. وبعد اكتمال البلوغ ينصح بإيقاف المعالجة المعيضة مؤقتاً لاحتمال حدوث الشفاء التلقائي.

× **الإخصاب:** يستعيد نحو ١٠-٢٠٪ من المرضى الإناث والذكور وظيفة الغدد التناسلية بعد الـ TBI، ويحدث الحمل عند < ٣٪ من النساء، في حين يندر شفاء الذكور.

في الزرع التالي لأمراض الدم السليمة كفقر الدم اللامصنع فإن التحضير بالـ CTX من دون الـ TBI تعود بعده وظيفة المبيض عند نصف النساء الناجيات ويحدث الحمل عند ٢٥٪ ولاسيما إذا كانت المرأة تحت سن الـ ٢٥، وكذلك الأمر تقريباً عند الذكور. وفي التلاسيميا من الشائع قصور المناسل بسبب الهيموسيديروز hemosiderosis والتحضير بالـ BuCy كما أن الحمل نادر جداً.

● **النمو:** من الصعب تحديد العوامل المؤثرة نظراً لتعددها وتداخلها، فالمعالجة الكيميائية داخل السيساء لها تأثير سيئ في النمو ولاسيما في الأطفال < ٦ سنوات عندما يضاف إليها تشعيع القحف والنخاع الشوكي، وقد يحتاج بعض الأطفال إلى العلاج بهرمون النمو بعد سنتين من زرع النقي.

● **القلب والدوران:** قد يحدث اعتلال العضلة القلبية أو اضطراب النظم بسبب المعالجة الكيميائية أو تشعيع المنصف، وقد يحدث تصلب الشرايين أو إصابة شرايين القلب أو الدماغ.

● **الكبد:** يحدث التهاب الكبد المزمن C وتراكم الحديد وقد يحدث التشمع.

● **العصبية والنفسية:** قد يؤدي تشعيع القحف والمعالجة الكيميائية داخل السيساء إلى اعتلال المادة البيضاء leukoencephalopathy، وكذلك قد تؤدي المعالجة الكيميائية والـ cGVHD إلى التهاب أعصاب محيطي.

● **الأخماج المتأخرة.**

ب- الخباثات الثانوية: تقسم إلى ابيضاض الدم، ولمفوما، وأورام صلبة، وتختلف الإصابات بحسب الزرع، فبعد الزرع الذاتي تكثر عسرة تصنيع النقي والابيضاضات في حين تكثر اللمفومات بعد الزرع الغيري.

● **الأدواء اللمفاوية التكاثرية بعد الزرع** post-transplant lymphoproliferative disorders (**PTLD**): ومعظمها بعد الزرع الغيري، تحدث اللمفومات البائية وسطياً بعد ٥-٦ أشهر من الزرع الغيري بنسبة ١٪ تقريباً، وهي غالباً على حساب خلايا المتبرع ومرتبطة بفيروس الـEBV. وأمكن بعيار فيروس ابشتاين بار الكمي وتزايده وضع تشخيص للخمج وللمفوما وعلاجها على نحو باكر جداً، ويعطى المريض حالياً في بعض الدراسات أضداداً ضد اللمفومات البائية كالـ rituximab علاجاً استباقياً للمرضى عالي الخطورة.

● **الأورام الصلبة:** تظهر وسطياً بعد ٥-٦سنوات من الزرع، وتزداد نسبة الإصابة ثمانية أمثال إذا عاش المريض ١٠ سنوات، ولاسيما في الأورام القتامينية، وأورام جوف الفم والكبد، والجملة العصبية المركزية والدرق والعظام، وأورام النسج الضامة. وكذلك تزداد الخطورة عند الشباب. ونسبة حدوث الأورام الصلبة أعلى بعد الزرع للمصابين بالابيضاض وأخفض في المصابين باللمفومات أو فقر الدم اللامصنع، وللمعالجة الكيميائية والشعاعية قبل الزرع شأن مهم في إحداث الأورام.

الصحة العامة وجودة الحياة quality of life (QoL): يعود معظم المرضى الناجين من الزرع بعد ٥ سنوات إلى حياتهم الدراسية أو المهنية بصحة مقبولة وباندماج اجتماعي جيد، ولكن تبقى نسبة الوفاة ١٠ أمثال المتوقع بحسب العمر، وأسباب الوفاة المتأخرة عديدة منها: نكس المرض الأصلي الخبيث، cGVHD، والأخماج، وخباثات ثانوية، ومضاعفات قلبية ورئوية، والقليل منهم من يرتبط بقرين، ومعظمهم يشتكي من اضطراب النوم ومن التعب سواء بعد الزرع الذاتي أم الغيري وتعترضهم صعوبات في المحافظة على العمل. وتدل الإحصائيات على أن أقل من نصف المرضى يعودون على المدى البعيد إلى حياة طبيعية.

إن الذي أجري له زرع النقي الغيري مريض يحتاج إلى تعهد مدى الحياة للعناية به من قبل نفسه ومن ذويه وطبيبه المعالج والمختص والرعاية الصحية.

تاسعاً- تسريب لمفاويات المعطي donor lymphocyte infusion (DLI):

هو معالجة مناعية مكتسبة adoptive immunotherapy بعد النكس في المرضى الذين أجري لهم زرع النقي الغيري، وذلك لتجنب اللجوء إلى الزرع ثانية. تؤخذ الخلايا اللمفاوية من المتبرع مجدداً وتسرب للمريض أو تكون محفوظة مجمدة منذ القطف. وأكثر ما تطبق هذه الطريقة في الابيضاض النقوي المزمن CML إضافة إلى العديد من الخباثات ولاسيما بعد التحضير ناقص الشدة إذ يحتاج ثلث المرضى إلى تكرار التسريب مرة إلى ثلاث مرات، قد يؤدي الحقن إلى حدوث aGVHD و cGVHD في٦٠٪ من المرضى وسطياً وهي تستجيب للعلاج غالباً.

عاشراً- المرض المتبقي، النكس، الخيمرية minimal residual disease (MRD) chimerism, relapse:

سمحت تقنيات البيولوجيا الجزيئية بإدخال مفهوم الهجوع الصبغي، وأكثرها تطبيقاً التنميط المناعي بطريقة قياس الانسياب الخلوي flow cytometry، والفلورة بالتهجين FISH والـ PCR، وإن دراسة المرض المتبقي بعد المعالجة أو كشف النكس باكراً بالطرق السابقة يسمح بمعالجة إنقاذية salvage مما يطيل البقيا من دون مرض disease free survival (DFS). إن دراسة الـ MRD مثلاً عند الأطفال المصابين بالابيضاض اللمفاوي الحاد بعد المعالجة الكيميائية سمح بتحديد فئة ذات خطورة عالية تستفيد من العلاج بزرع النقي باكراً، وكذلك الأمر في الابيضاض النقوي الحاد M3 عند الكهول.

إن مصطلح الخيمرية بعد زرع النقي الغيري يقصد به نسبة خلايا المتبرع إلى المتلقي التي تتبدل مع الوقت، وتكون وفق إحدى الفئات الأربع المبينة في الجدول (٤).

تسمح دراسة الخيمرية بعد الزرع الغيري بتوقع رفض الزرع (فقر الدم اللاتنسجي) أو اقتراب النكس (ابيضاض دم)، ولها أهمية كبيرة بعد الزرع بتحضير ناقص الشدة.

حادي عشر- اللقاحات واستعادة المناعة immune reconstitution بعد الزرع:

ما زال موضوع اللقاحات بعد الزرع مختلفاً عليه، والمبدأ العام أن اللقاحات الحية ممنوعة على نحو دائم، وأن الاستجابة المناعية الخلوية والخلطية للقاح ضعيفة في السنة الأولى بعد الزرع، وأن استعادة المناعة تحتاج إلى أكثر من سنة أو اثنتين. وفي غياب الـ GVHD وعدم إعطاء مثبطات المناعة بعد الزرع الغيري يوصى بالتمنيع الفعال ضد الكزاز والدفتريا وشلل الأطفال لكل مرضى الزرع بسبب فقدان المناعة النوعية لهذه العوامل الممرضة بالرغم من قلة مصادفتها، أما اللقاحات الحية فتعطى بعد السنتين. إن معرفة مستوى استعادة المريض لمناعته بتنميط اللمفاويات يساعد على معرفة الوقت المناسب للتمنيع الفاعل، وعموماً ينصح بما يلي:

يعطى المريض بعد الزرع الغيري وفي غياب الـ GVHD الحاد والمزمن بعد ١٢ شهراً: ذيفان الديفتريا والكزاز، ولقاح الشلل

خيمرية متبرع donor chimerism (DC)	كل الخلايا من المتبرع
خيمرية مختلطة عابرة transit mixed chimerism (TMC)	يبقى ١-٥٪ من خلايا المتلقي حتى الـ ٦ أشهر، ثم تصبح كخيمرية متبرع
خيمرية مختلطة ثابتة stable mixed chimerism (SMC)	يبقى ١-٢٠٪ من خلايا المتلقي ثابتة مع الزمن
خيمرية مختلطة متطورة progressive mixed chimerism (PMC)	تتزايد نسبة خلايا المتلقي > ١٠٪ مع الزمن

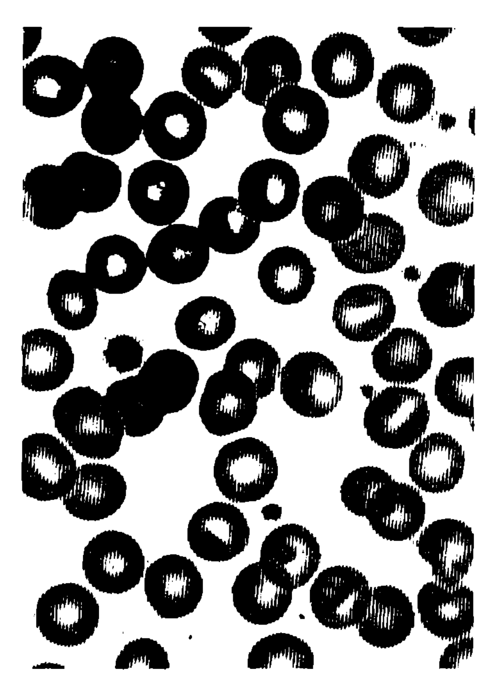
الجدول (٤) أشكال الخيمرية

غير الفعال (لا يعطى اللقاح المضعف الفموي)، والرئويات II (ويكرر كل ٦ سنوات)، والمستدمية، والمكورات السحائية A وC، ولقاح الإنفلونزا سنوياً، وينصح بترك فترة أسبوعين بين كل لقاحين. أما بعد السنتين فيمكن إعطاء اللقاحات الحية كالحصبة والنكاف، والحماق والحصبة الألمانية تدرس بحسب كل مريض، أما لقاح السل فممنوع إعطاؤه. أما بعد الزرع الذاتي فيعطى المريض اللقاحات بعد السنة الأولى.

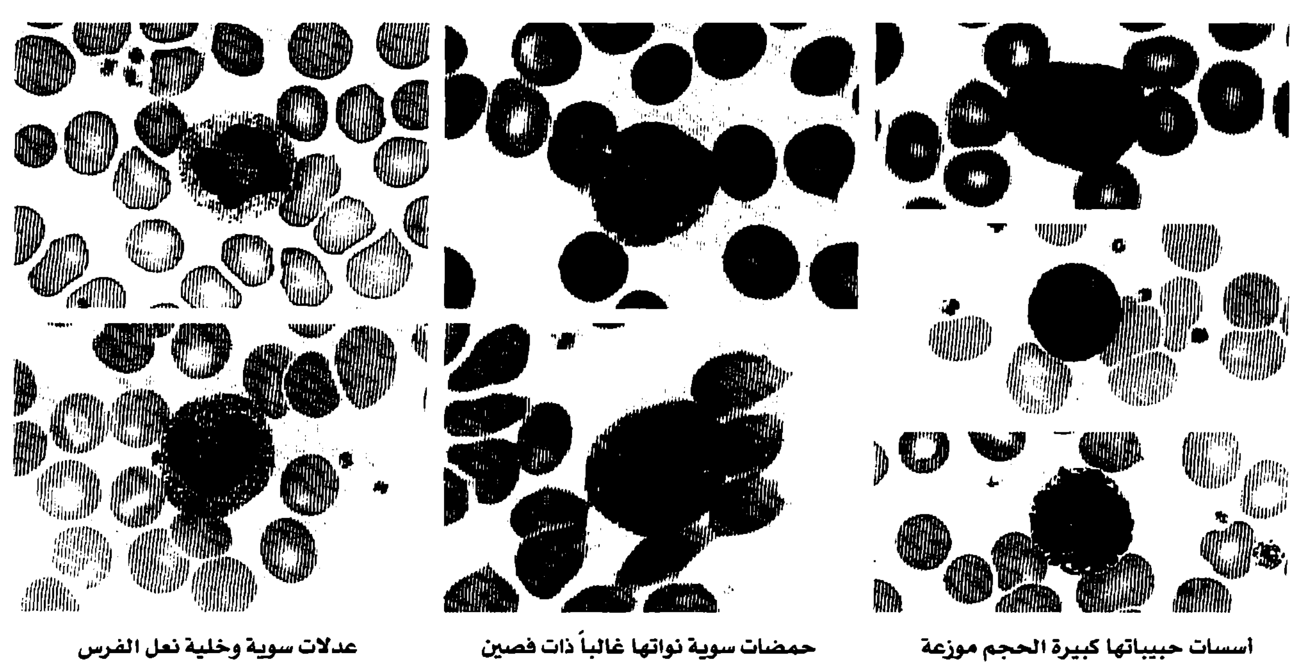
ثاني عشر- تخريج المريض ومتابعته:

يجب أن تكون حرارة المريض طبيعية، وأن يزداد وزنه، ويستطيع تحمل غذاء الحمية الطعامية وتناول ٢-٣ ل سوائل يومياً عن طريق الفم، وكذلك الأدوية ولاسيما في الزرع الغيري، ويكون الخضاب > ١٠غ/دل، والعدلات > ١٠٠٠/ملم^{3} والصفيحات > ٢٥٠٠٠/ملم^{3}.

يعلم المريض وذووه بأهمية المتابعة وظهور أول عرض لخمج، وإجراء التحاليل المخبرية مرتين أسبوعياً للدمويات والشبكيات والكيمياء وعيار الـ CyA، وأسبوعياً للمغنزيوم والتخثر والـ CRP وتحري الـCMV بحسب الحالة السريرية.



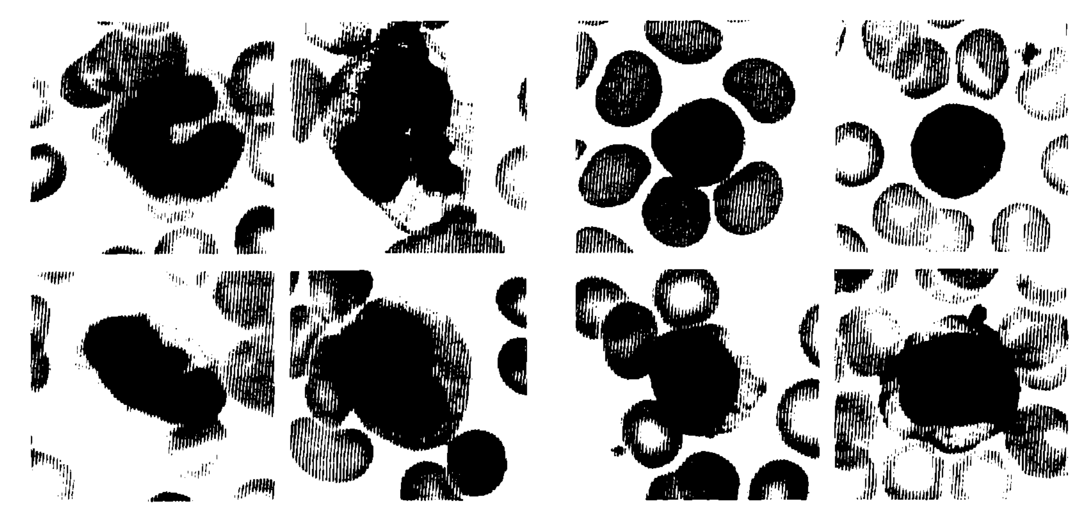
كريات حمر سوية الحجم سوية الصباغ

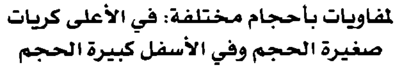


أسسات حبيباتها كبيرة الحجم موزعة على النواة والهيولى ذات لون غامق

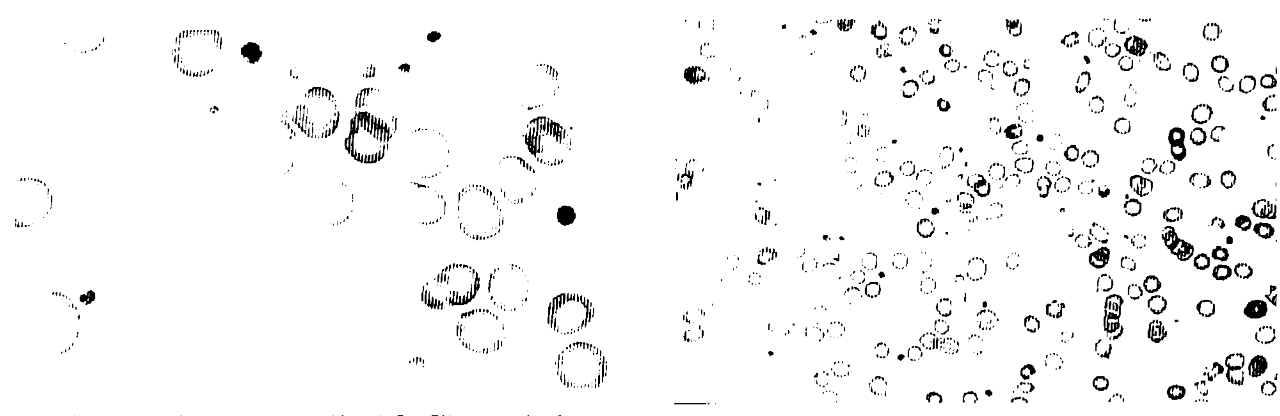
حمضات سوية نواتها غالباً ذات فصين الحبيبات كبيرة الحجم ولونها برتقالي موجودة في الهيولى فقط

عدلات سوية وخلية نعل الفرس



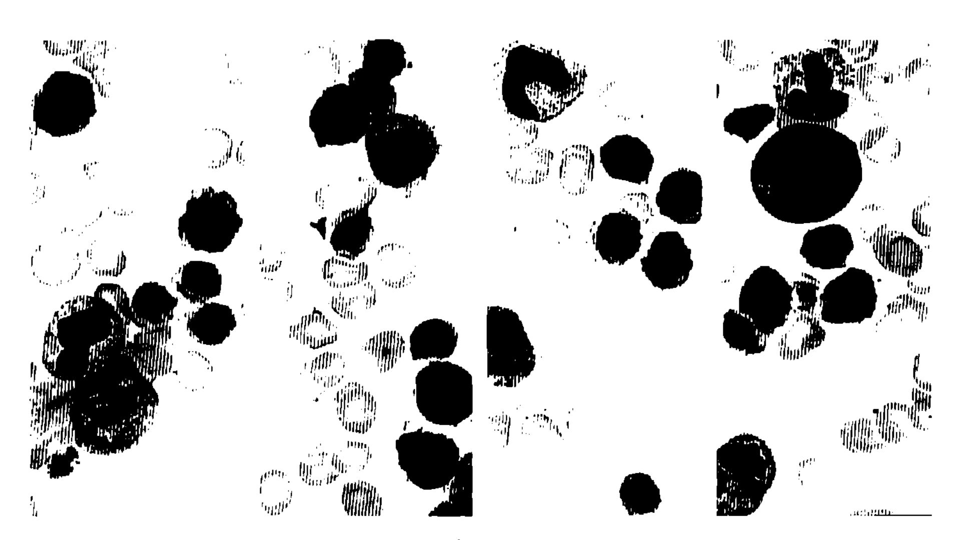
لمفاويات بأحجام مختلفة: في الأعلى كريات

صغيرة الحجم وفي الأسفل كبيرة الحجم

وحيدات النوى ذات أشكال مختلفة



كريات حمر صغيرة الحجم ناقصة الصباغ مع وجود كريات
حمرمتطاولة تلاحظ في حالات فقر الدم بعوز الحديد

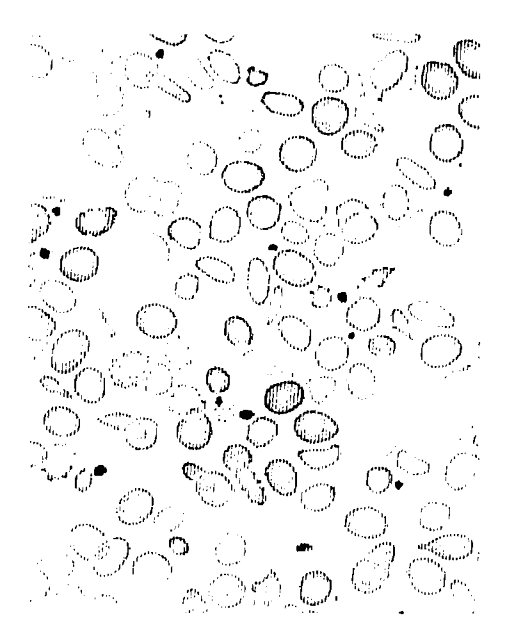
كريات حمر ناقصة الصباغ صغيرة الحجم (بشكل مكبر)



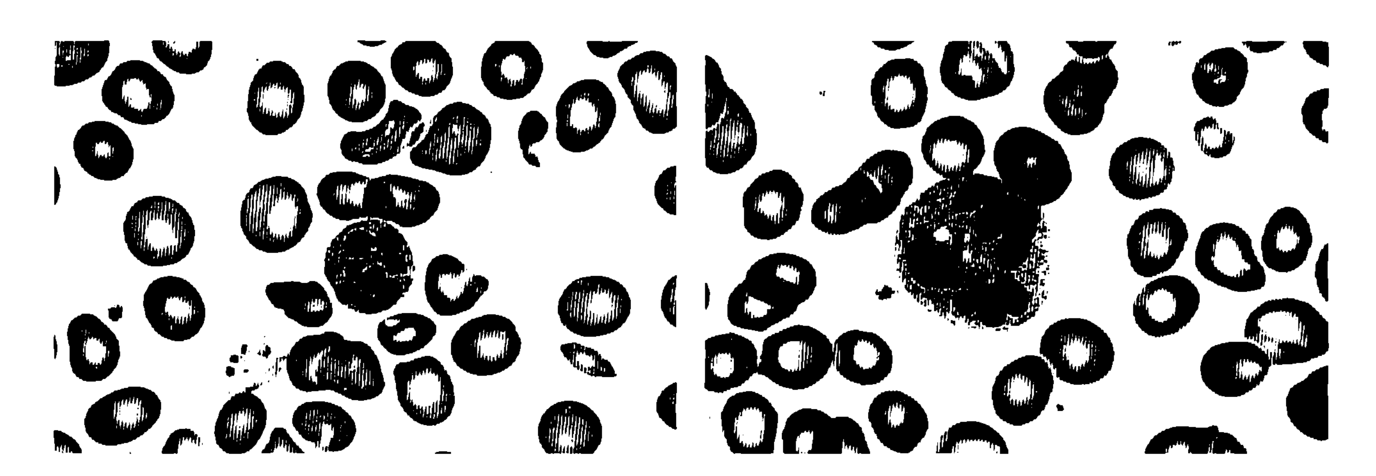
بزالة نقي العظام تشاهد فيها أرومات الكريات الحمر مع
ملاحظة سوء تخضب فيها في حالة فقر دم بعوز الحديد



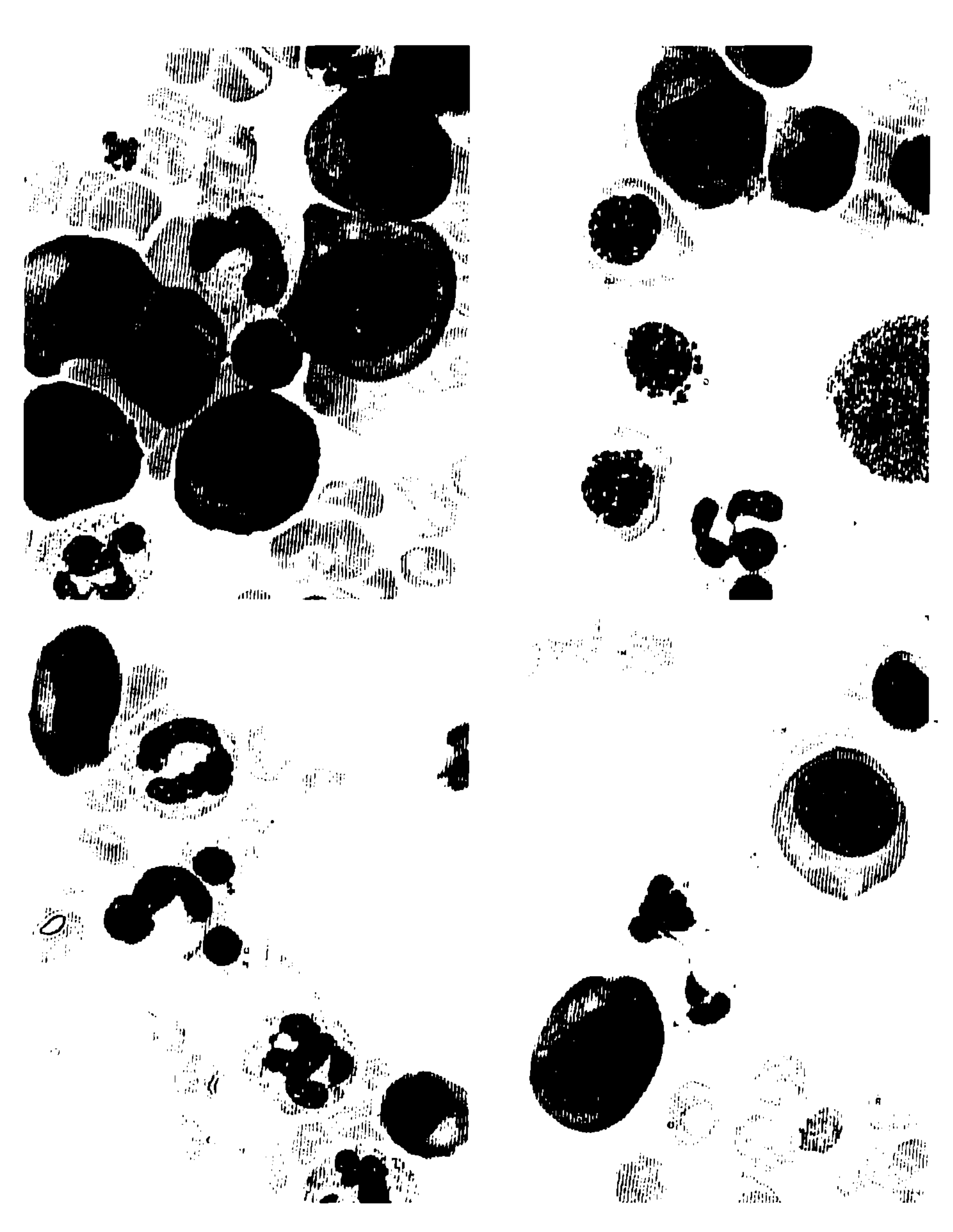
نقي العظام لمريض مصاب بفقر دم كبير الكريات.
أرومات حمر متفتحة ويلاحظ في فقر الدم بعوز
الفيتامين B12 أو حمض الفوليك



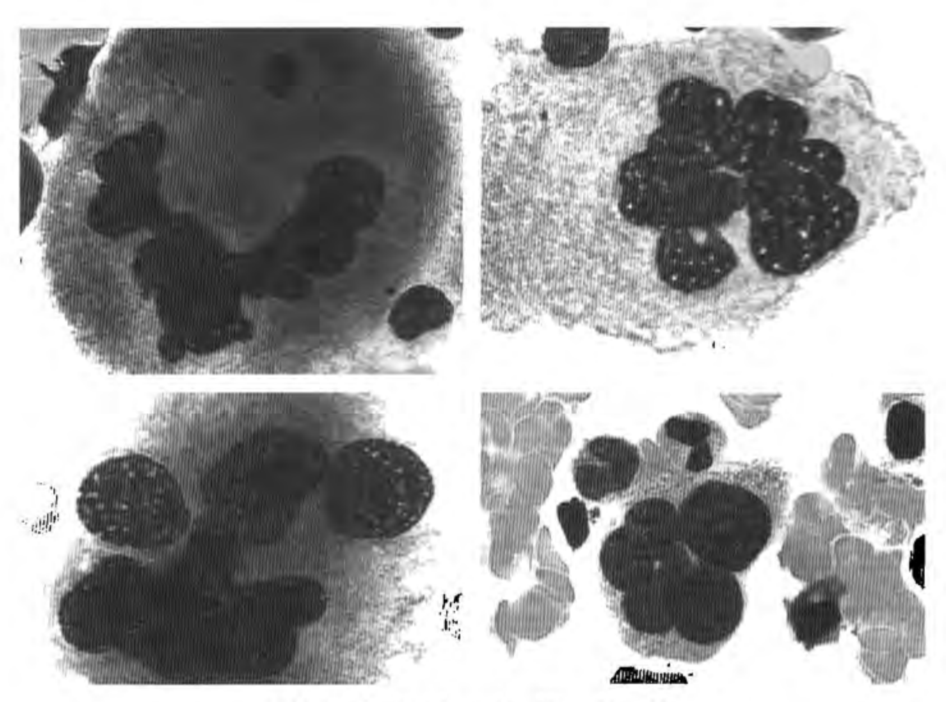
دم محيطي لمريض مصاب بفقر دم (sideroblastic aneamia)
يلاحظ وجود اختلاف في شكل الكريات الحمر وحجمها مع ارتفاع
في المشعر الحجمي للكريات الحمر (MCV)



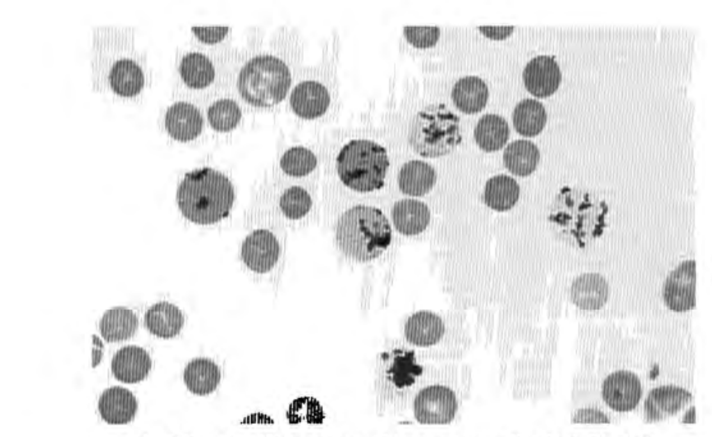
دم محيطي بحالة فقر دم كبير الكريات. يلاحظ وجود كريات حمر كبيرة
الحجم مع كريات متطاولة ووجود عدلة زائدة التفصص



بزالة نقي عظم في حالة فقر دم كبير الكريات. يلاحظ وجود
أرومات كريات حمر متفتحة (كبيرة الحجم)



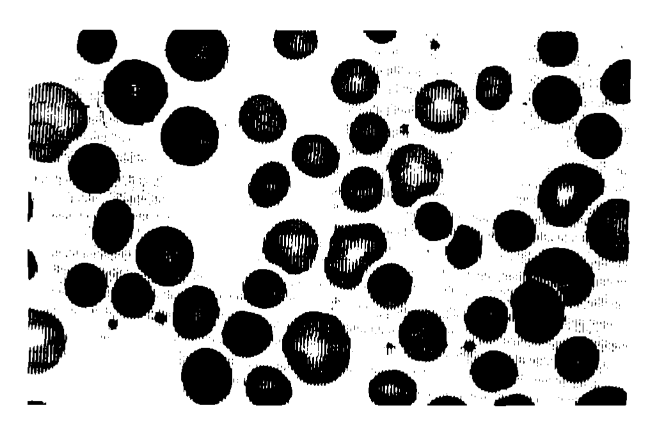
فقر دم كبير الكريات فيه نواءات متعددة النوى



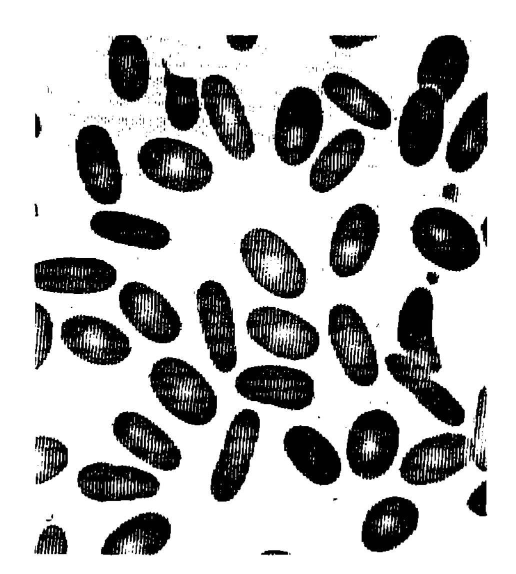
شبكيات (يلاحظ وجود حبيبات بنفسجية اللون في الكريات الحمر كبيرة الحجم)



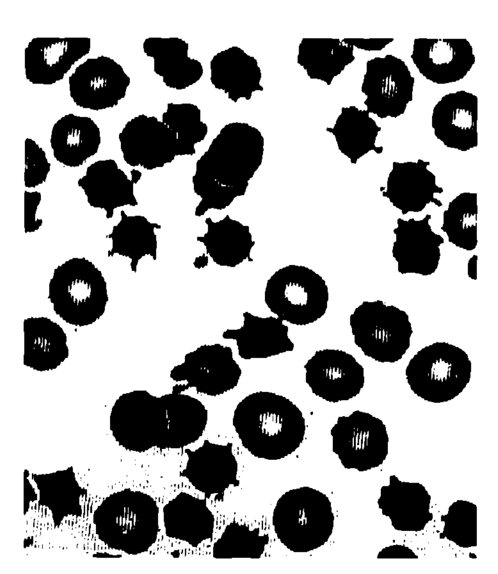
اجسام هنز عند مريض مصاب بعوز خميرة غلوكوز ٦-فوسفات ديهدروجناز G6PD



كريات حمر مكورة في داء تكور الكريات الحمر الوراثي



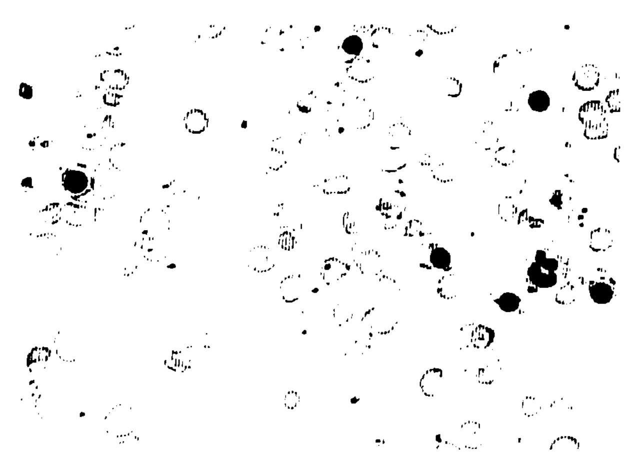
كريات حمر متطاولة



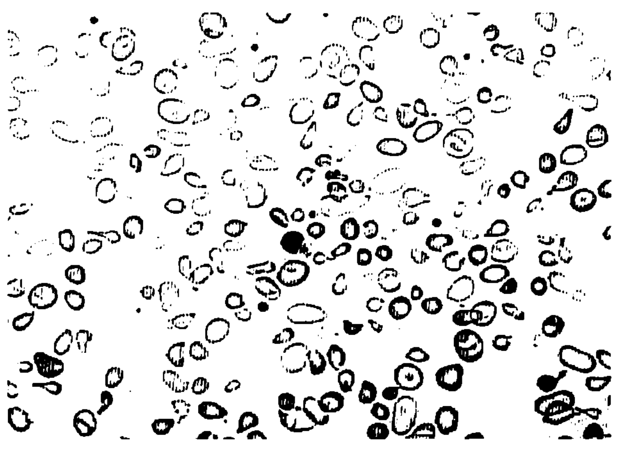
كريات حمر مشوكة



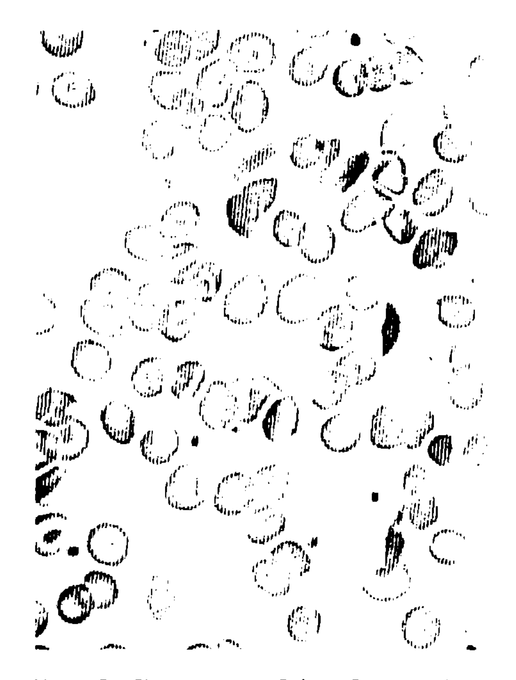
فقر دم انحلالي مناعي ذاتي: تشاهد عدلة مع كريات حمر مصطفة حولها بشكل وردة



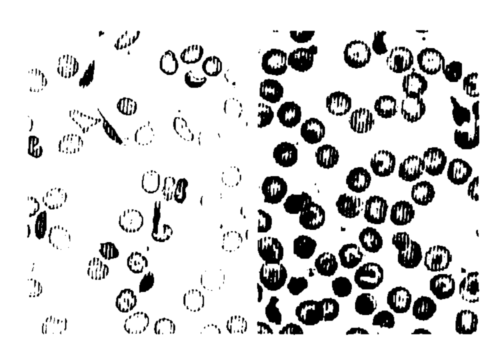
اختلاف شكل الكريات الحمر وحجمها - كريات هدفية مع وجود أرومات حمر سوية بأعداد كبيرة
(حالة بيتاتلاسيميا بعد استئصال الطحال)



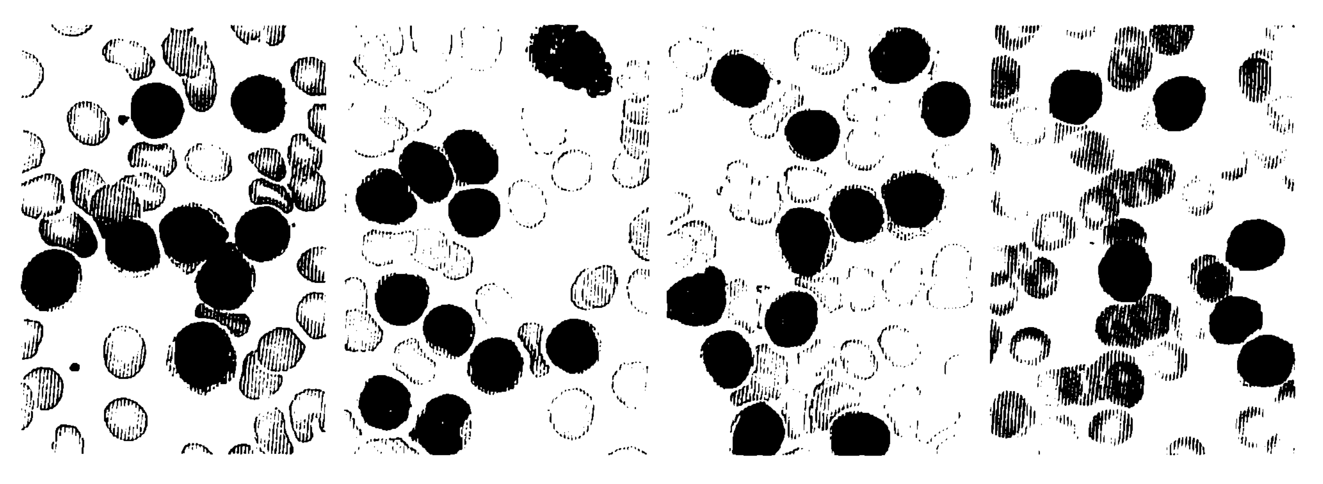
كريات حمر صغيرة الحجم ناقصة الصباغ مع وجود بعض كريات هدفية وأرومة حمراء (مريض بيتاتلاسيميا)



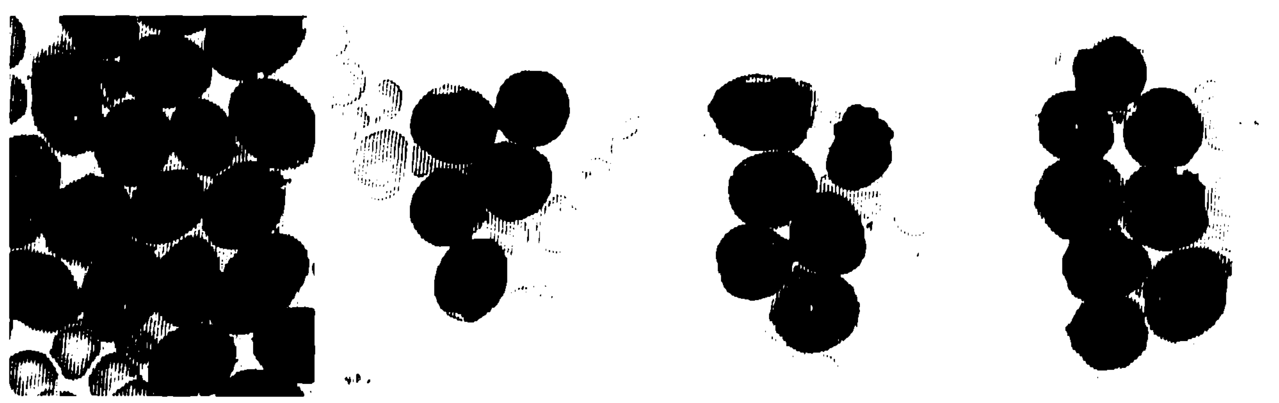
كريات منجلية وهدفية وكريات حمر ناقصة الصباغ
في حالة بيتاتلاسيميا منجلية



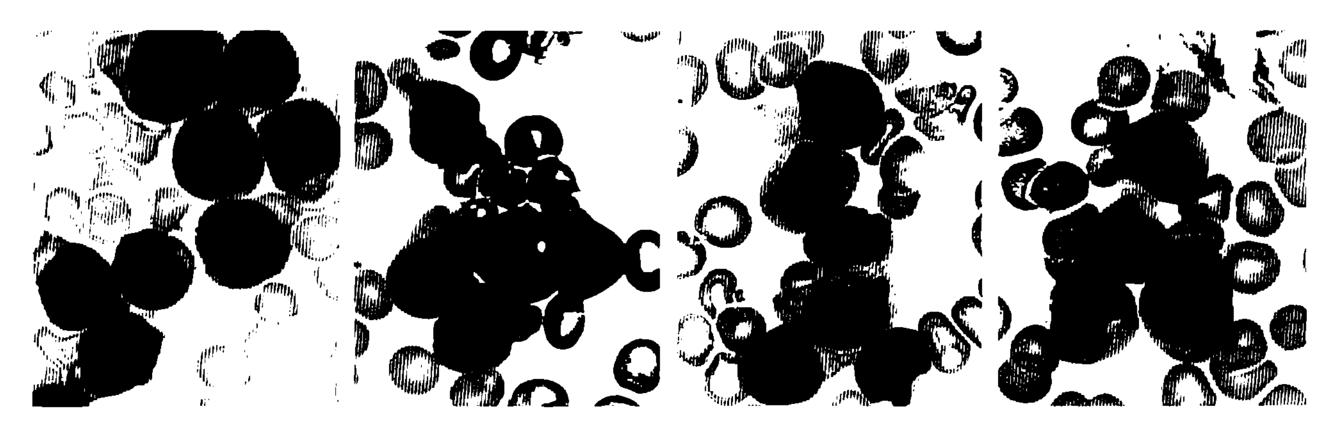
كريات منجلية وهدفية.
فقر دم منجلي مع وجود خضاب C



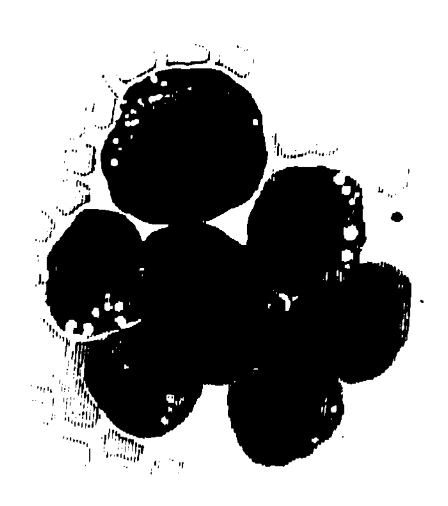
ابيضاض لمفي مزمن. وجود لمفيات ناضجة في الدم المحيطي
بأعداد كبيرة مع وجود خلايا مخربة



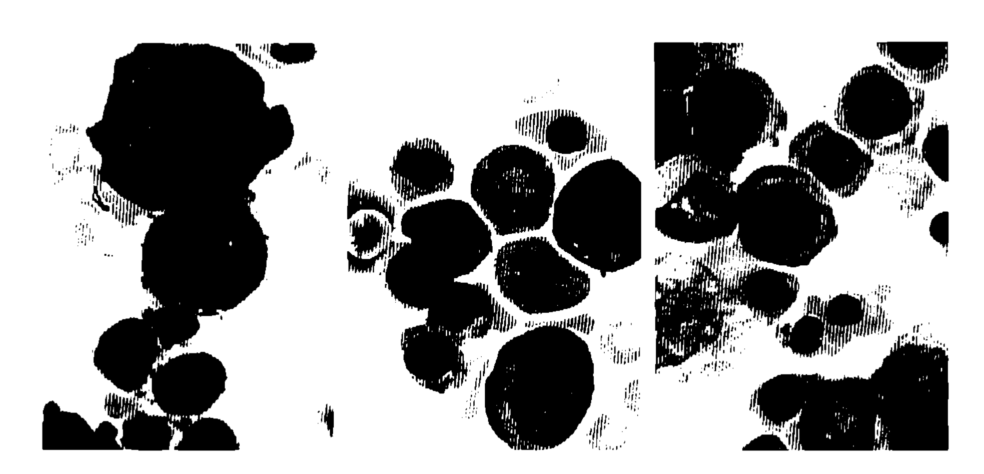
ابيضاض لمفي حاد نموذج L_1 . أرومات لمفية غير مميزة، هيولاها خفيفة حول النواة مع وجود نوية أو أكثر



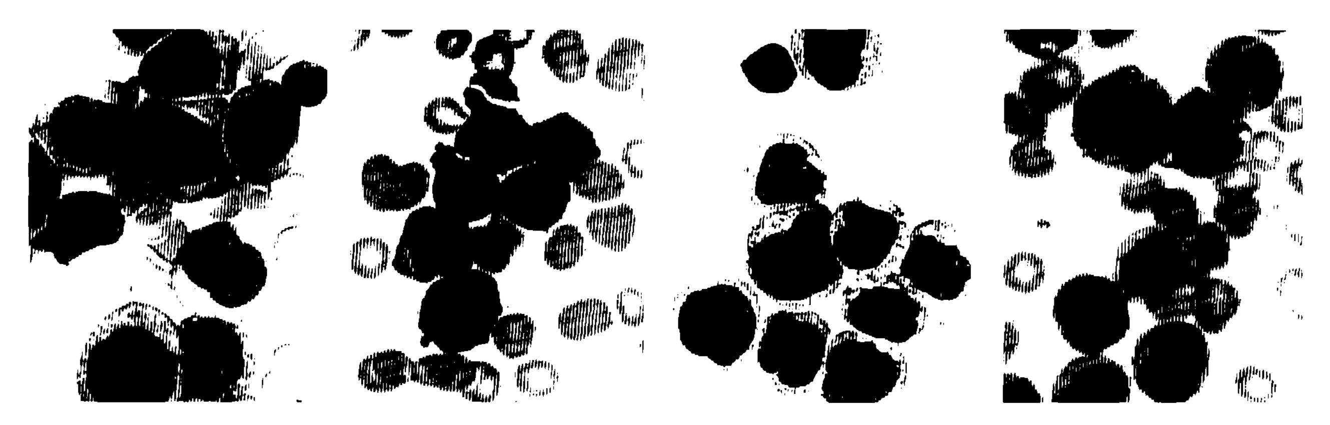
ابيضاض لمفي حاد نموذج L_2 . الأرومات اللمفية أكبر حجماً. وجود عدة نويات



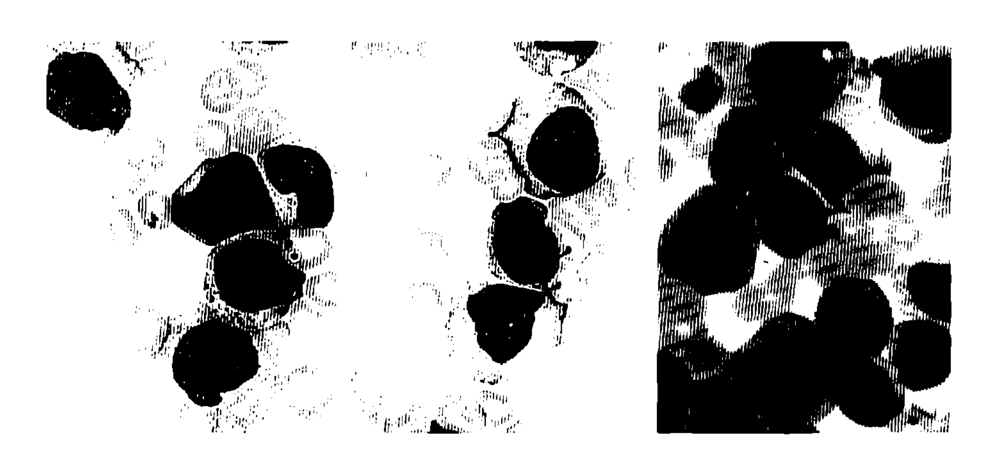
ابيضاض لمفي حاد نموذج L_3 يلاحظ وجود
الفجوات في الهيولى



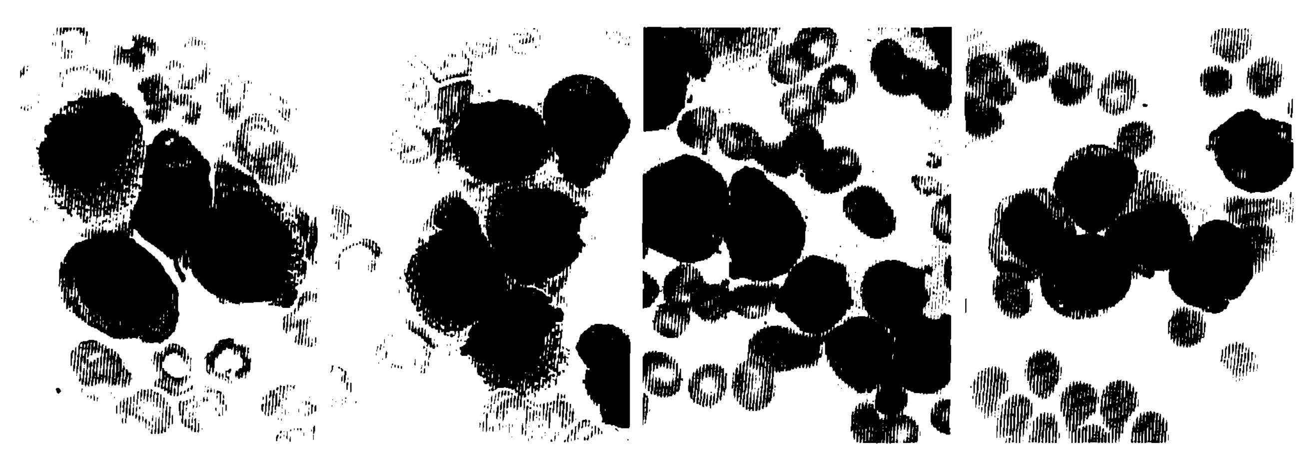
أرومات الكريات الحمر متفتحة مع وجود
كريات عرطلة في AML M_6



أرومات وحيدية مع أرومات نقية في AML M_5



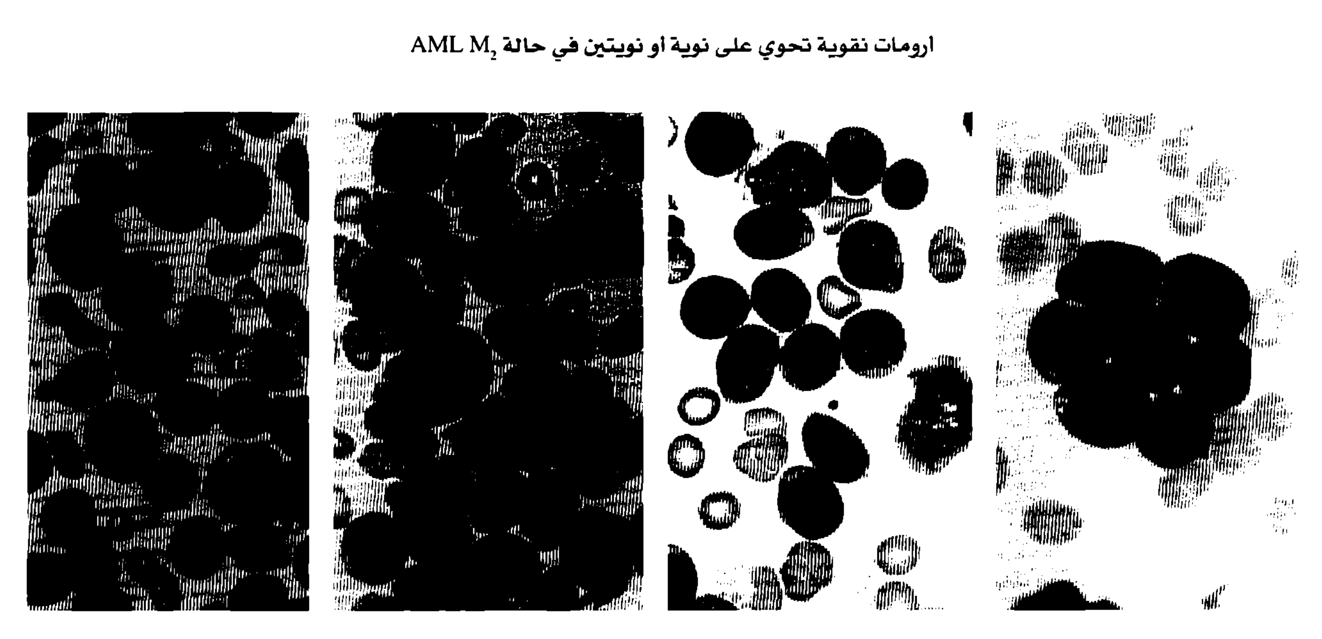
أرومات وحيدية مع أرومات نقية في AML M_4



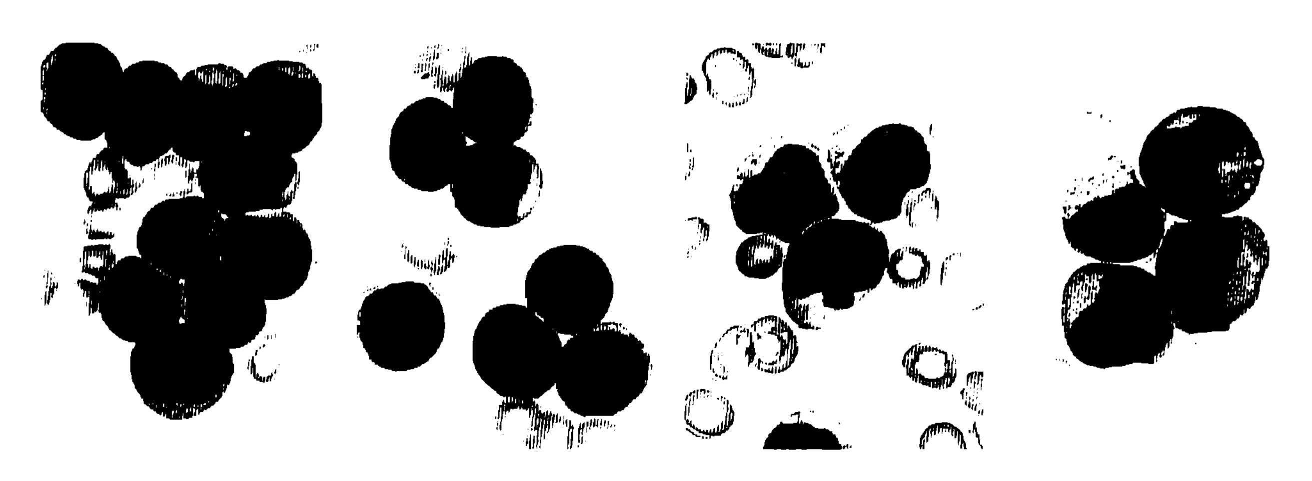
سليفات النقية في ابيضاض دم نقوي حاد AML M_3



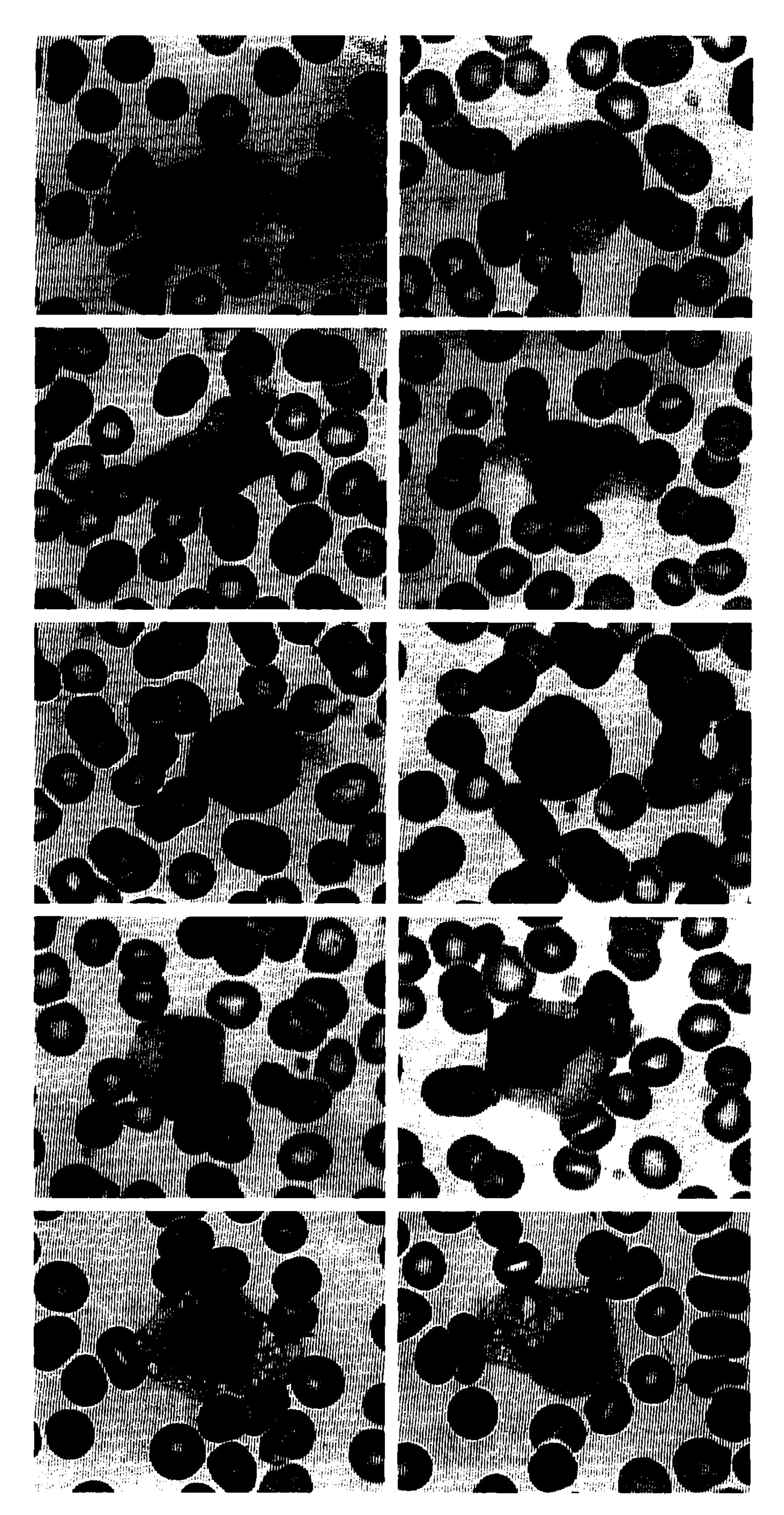
ارومات نقوية تحوي على نوية او نويتين في حالة AML M_2



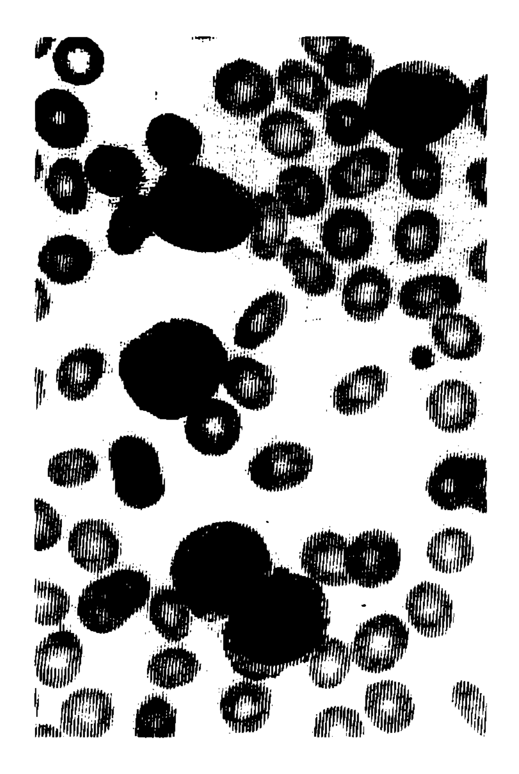
ابيضاض دم نقوي حاد M_0، تشاهد في بزالة نقي العظم أرومات نقوية تشبه اللمفية
كما في ALL A_2، تتميز بسلبية أسود السودان وميلوبيروكسيدار



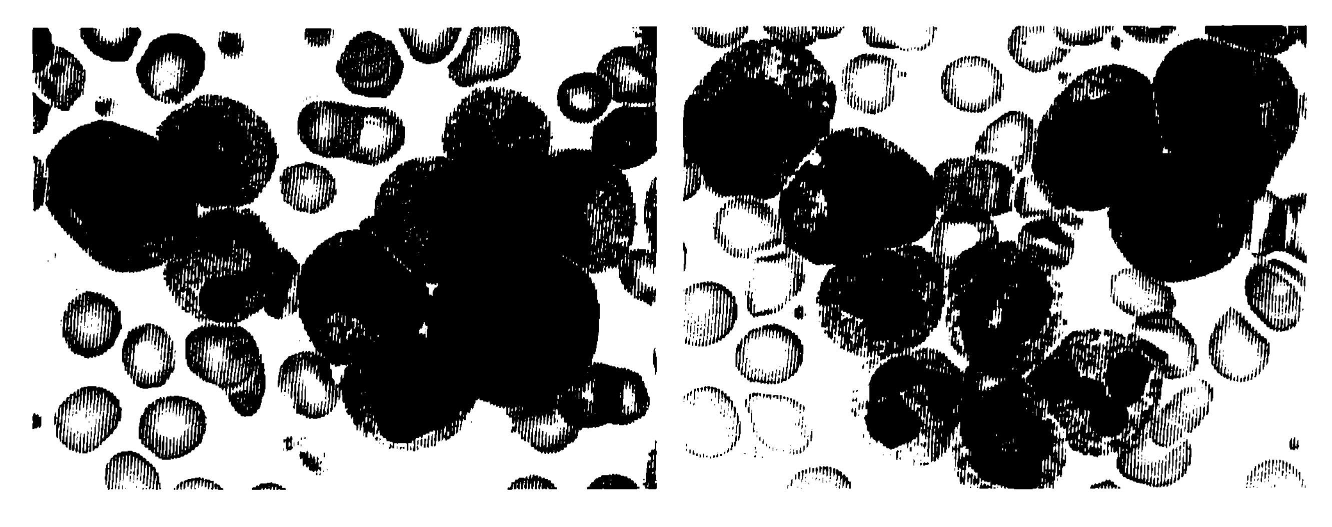
أرومات نقوية من بزالة نقي في حالة ابيضاض دم نقوي حاد شكل AML M_1،
وجود جسيمات اور



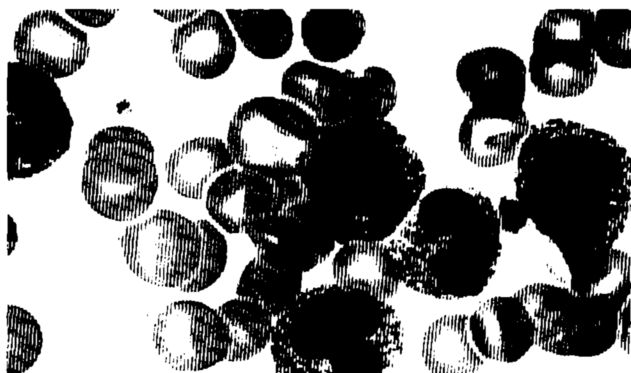
خلايا لمفاوية مفعلة كبيرة الحجم
تشبه الأرومات لكن كروماتنيها
خشن



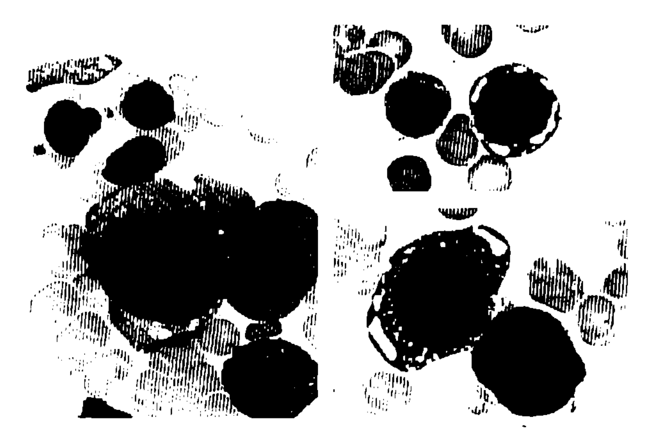
وجود خلايا سليفات اللمفية. حالة ابيضاض بسليفات اللمفية B-cell prolymphocytic leukaemia



ابيضاض نقوي مزمن (دم محيطي). يلاحظ وجود كل عناصر السلسلة المحببة: أرومات نقية وسليفات نقية ونقيات وخليفات النقية مع عدلات

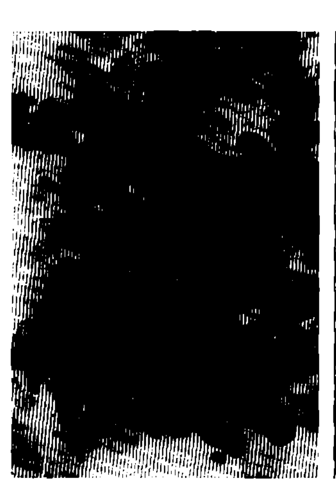



ابيضاض نقوي مزمن (دم محيطي). يلاحظ وجود
نقيات وخليفات النقية وخلية نعل الفرس

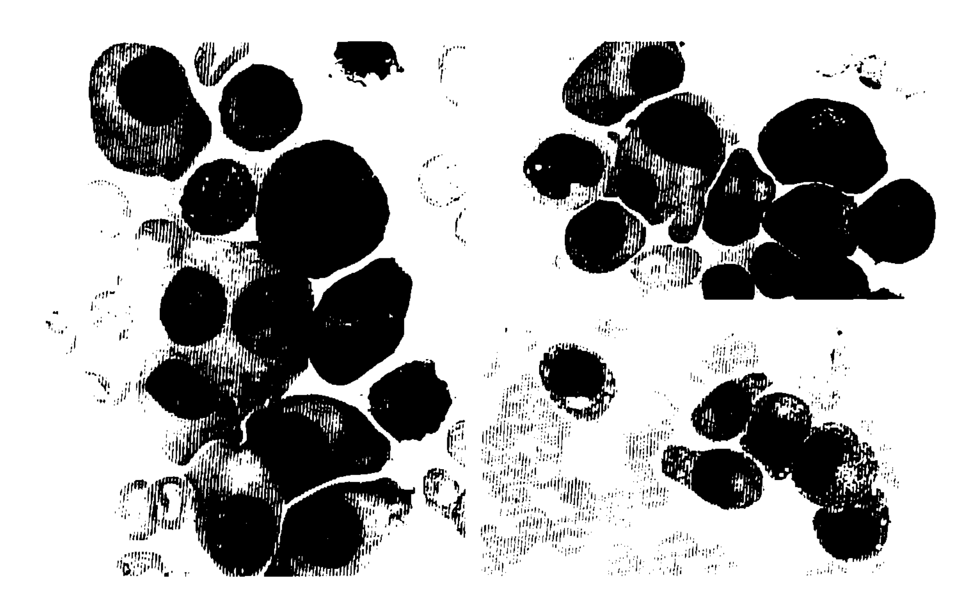


عسر تنسج النقي، بزالة نقي العظم.
وجود أرومات الكريات الحمر العرطلة

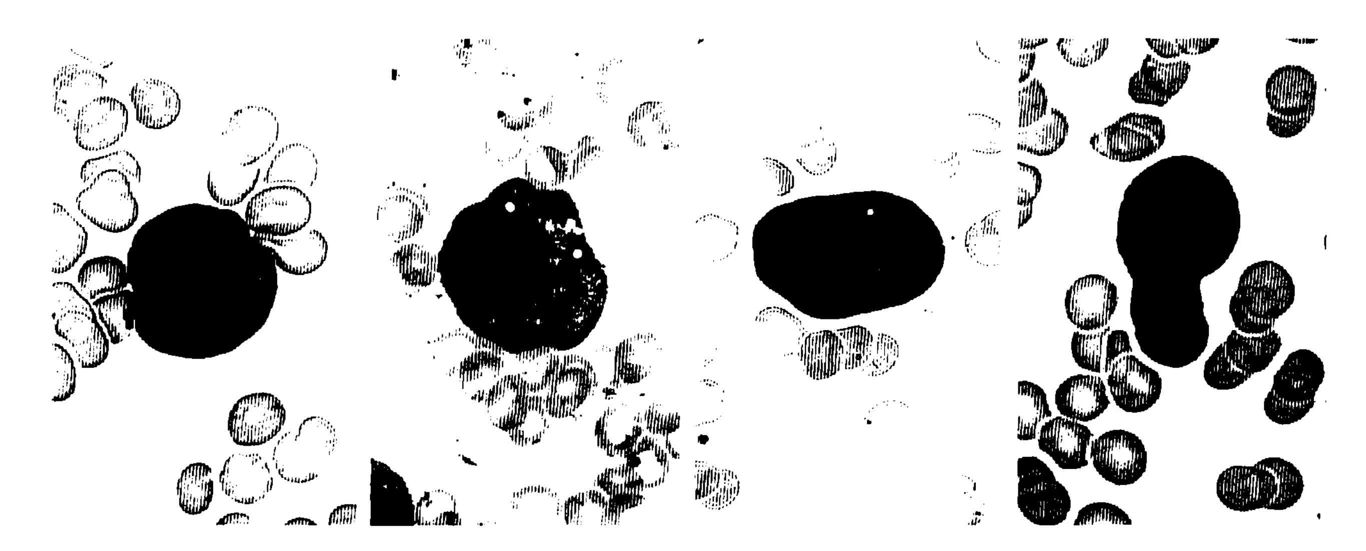





داء هودجن. بزالة من عقدة لمفية.
وجود خلايا ريدسترنبرغ (Reed-Sterenberg) مع
خلايا ناسجة ولمفية



ورم نقي عديد، خلايا بلاسمية في نقي العظم
«الهيولى كبيرة الحجم»
مع خلايا بلاسمية منقسمة النواة



ابيضاض بالخلايا البلاسمية (دم محيطي)

الأورام

سببيات الأورام

ماهر سلمون

من سببيات الأورام المدروسة: الفيروسات والعوامل الإشعاعية والعوامل الكيميائية والعوامل الهرمونية.

أولاً- الفيروسات:

من الثابت حالياً وجود علاقة وثيقة بين بعض الأورام وبعض الفيروسات؛ إذ تحدث بعض الأورام عقابيل للإصابة ببعض الفيروسات سواء منها فيروسات RNA أم DNA.

١- فيروسات RNA:

من أهم الفيروسات المعروفة الفيروسات القهقرية البشرية human retroviruses وفيروس ابيضاض الخلية التائية human T-cell leukemia virus وبدرجة أقل فيروس نقص المناعة المكتسب (HIV).

أ- تتميز الفيروسات القهقرية **بتفردها** بوجود RNA قادر على الانتساخ داخل دنا DNA المضيف حيث يتم انتساخ شريط RNA الوحيد على نحو عكسي إلى شريطي DNA، وبعد ذلك تقوم الـ DNA التي تم تشكيلها بالارتباط بأماكن محددة من DNA المضيف، فعلى سبيل المثال يقوم فيروس نقص المناعة المكتسب (HIV) بالارتباط ببروتين يسمى عامل النواة البشرية الموجود على DNA المضيف حيث يتم التكامل بين الـ DNA المقدمة فيروسياً والـ DNA عند المضيف ويتطور هذا التكامل مع كل دورة انتساخية تقوم بها الخلية.

ومن المعروف - حين انتساخ الـ DNA - حدوث أخطاء في تقابل الأسس التي يتم انتساخها مؤدية الى طفرات نقطية point mutation يتم إصلاحها بآلية إصلاح الـ DNA، كأن يتم تقابل التايمين مع السيتوزين بدلاً من تقابله مع الأدينين مما يسيء إلى تكامل شريطي الـ DNA فتتشكل طفرات متعددة تكون طليعة لعمل الجينات الورمية مما يقود إلى تشكل الأورام التي ترتبط على نحو مباشر أو غير مباشر بالفيروسات التي أصابت الخلايا. ومن الجدير بالذكر أن الفيروسات القهقرية تتميز بحدوث قدر كبير من الطفرات النقطية وعدم التكامل في انتساخ المادة الصبغية للخلية المضيفة تتجاوز عدة ملايين من الأخطاء مما يجعل آلية إصلاح الـ DNA عاجزة عن التعامل مع هذا القدر الكبير من الأخطاء.

ب- من الأورام التي تتسبب بها الإصابة بـ HTLV-I

ابيضاض الخلية التائية في البالغين التي تتميز بالارتشاحات الورمية في العقد اللمفاوية والكبد والطحال والجلد والرئة. معدل العمر عند الإصابة ٥٨ سنة ويصيب الرجال أكثر من النساء. من المعالم الخاصة بالمرض ارتفاع كلسيوم الدم الذي يكون أحد أسباب الوفيات إضافة إلى الأخماج الانتهازية.

يتضمن التشخيص التفريقي متلازمة الفطار الفطراني mycosis fungoides وداء هودجكن، ومتلازمة سيزاري والابيضاض اللمفاوي المزمن تائي الخلايا.

إن **HTLV-II** شديد الشبه بـ HTLV-I وهما يتشاركان الحموض الأمينية نفسها بنسب ٧٠٪ إضافة إلى قدرته على خمج الخلايا التائية وتحويلها إلى الحالة الورمية في الزجاج. عزل هذا الفيروس عام ١٩٨٢ من مريض مصاب بابيضاض الخلايا المشعرة hairy cell leukemia تائي الخلايا. وأدى تطوير تقنية PCR إلى إمكانية التمييز بين الفيروسين HTLV-I وHTLV-II.

ج- الأورام المتعلقة بفيروس نقص المناعة المكتسب (HIV):

ارتبطت حالات نقص المناعة سواء أكانت ولادية، أم محرضة أم مكتسبة بميل للتسبب بالأورام من مختلف السلالات الخلوية ولاسيما في المصابين بنقص المناعة المكتسب (الإيدز). وفيما عدا ساركوما كابوزي فإن الأورام الأخرى غالباً ما تتظاهر في مراحل المرض المتقدمة يرافقها انهيار الجهاز المناعي انهياراً تاماً، فعلى سبيل المثال من النادر حصول لمفومات لاهودجكن عند المصابين بالإيدز حين يكون تعداد الخلايا اللمفاوية من نمط CD4 أكثر من ٥٠ خلية في المليمتر المكعب.

إن معظم اللمفومات (٩٠٪) المرافقة لعوز المناعة المكتسب أو الإيدز تكون بائية الخلايا كما ترافقها في ٥٠٪ من الحالات الإصابة بفيروس ابشتاين بار إضافة إلى إعادة ترتيب جين c-myc الذي يعدّ من أهم الجينات الورمية، في حين تكون اللمفومات تائية الخلايا قليلة نسبة إلى بائية الخلايا لأسباب غير معروفة.

ساركوما كابوزي: هي من أهم الأورام التي ترتبط ارتباطاً وثيقاً بفيروس نقص المناعة المكتسب (HIV) إذ تميل إلى الارتشاح بحيث تصيب الجلد وترتشح في الأنسجة تحته كما تصيب القناة الهضمية والرئة. وخلوياً تكشف الآفات وجود خلايا متعددة النسيلة تراوح من الخلايا المغزلية إلى ارتشاحات بخلايا لمفاوية وتكاثر الأوعية تكاثراً مستحدثاً.

أظهرت الدراسات الحديثة شأن البروتين Tat الذي يفرزه الفيروس المذكور وتأثيره في تطوير ساركوما كابوزي.

٢- فيروسات الـ DNA:

أ- فيروس ايبيشتاين بار Epstein- Barr virus: كشف هذا الفيروسَ الطبيبُ دينيس بوركيت عام ١٩٦١م، وتبين أنه السبب في إحداث بعض أورام العقد اللمفاوية إضافة إلى العوامل البيولوجية والبيئية الأخرى؛ لذلك أطلق على هذه الأورام اسم **لمفوما بوركيت**، وهي تصيب ٨ من كل ١٠٠٠٠٠ طفل في أجزاء من إفريقيا وغينيا الجديدة.

ويحدث هذا الفيروس العديد من الأمراض منها الحمى الغدية أو داء وحيدات النوى الخمجي، وسرطانة البلعوم الأنفي الذي يصيب ٢٪ من سكان جنوبي الصين وجنوبي آسيا والمناطق القطبية الشمالية.

كما يحدث بعض الأمراض عند مضعفي المناعة ولاسيما بعد عمليات زراعة الأعضاء وزرع نقي العظم في المصابين باللمفومات والابيضاضات.

ويعرِّض تكرار حدوث الطلاوة leukoplakia على اللسان والفم في المصابين بمتلازمة عوز المناعة المكتسب إلى إصابة الفم بفيروس ايبشتاين بار.

ومن غير المعروف حتى الآن لماذا يسبب هذا الفيروس داء وحيدات النوى الخمجي في بعض البلدان في حين يسبب السرطانات في بلدان أخرى مما يرجح تدخل العديد من العوامل الأخرى وعلى رأسها العوامل البيولوجية والوراثية.

يعمل هذا الفيروس بإصابة نوعين من الخلايا: خلايا الغدد اللعابية والخلايا اللمفاوية البائية. وهو يصيب معظم سكان البلاد النامية و٨٠٪ من سكان البلاد المتقدمة، وقد ينتقل للأطفال باكراً بطريق أمهاتهم في حين ينتقل من إنسان إلى آخر بطريق المفرزات اللعابية.

ينتج الفيروس أكثر من ١٠٠ مستضد في أثناء الفترة النشيطة من دورته الخلوية في حين ينتج نحو ١٠ مستضدات في أثناء الفترة الكامنة مما يساعد الخلايا اللمفاوية التائية على تعرفه. ومن الجدير بالذكر أن الفيروس يفرز في لمفوما بوركيت المستضد السطحي EBNA1 فقط مما يساعده على التخفي عن الخلايا اللمفاوية السامة.

ب- فيروس التهاب الكبد B hepatitis B virus (HBV): سرطانة الخلية الكبدية hepatocellular carcinoma من أكثر الأورام أهمية وشيوعاً، وعلى الرغم من ندرتها في الغرب تعدّ من الأورام الأكثر شيوعاً في جنوب شرقي آسيا ويعكس هذا التوزع ما يسمى التوزع الجغرافي للإصابات المزمنة بفيروس التهاب الكبد البائي. هذا ما أكدته العديد من الدراسات التي أجريت في تايوان في مرضى مصابين بإصابات مزمنة بالتهاب الكبد البائي تمت متابعتهم منذ الإصابة حتى الوفاة بسبب سرطانة الخلية الكبدية كما أكدت الدراسات السابقة تضاعف خطر الإصابة بمعدل ١٠٠ مرة في المصابين بالتهاب الكبد البائي المزمن.

تسبب سرطانة الخلية الكبدية نحو ١٠٠٠٠ وفاة سنوية في الولايات المتحدة الأمريكية مما يؤكد شأن فيروس التهاب الكبد البائي B في إحداث هذه السرطانة بعد إزمانه ويقدر أن هذا الفيروس مسؤول عن ٨٥٪ من سرطانة الكبد في الولايات المتحدة الأمريكية، كما أن معدل الوفيات سيتضاعف خلال السنوات العشر القادمة بحسب إحصائيات خاصة بالمعهد الوطني للأورام هناك.

يعد فيروس التهاب الكبد البائي من الفيروسات ذات الـ DNA الصغيرة التي تصيب البشر مؤدية إلى إصابة تحت سريرية أو إصابة حادة يزول بعدها الفيروس من الكبد والدم في ٩٥٪ من الحالات في حين تميل الإصابة إلى الإزمان في ٥٪ من الحالات، وتحدث معظم الإصابات بسرطانة الخلية الكبدية في هذه الزمرة من المرضى.

يبدو في ٢٠-٣٠٪ من الإصابات المزمنة التهاب كبد مزمن غير فعال أو التهاب كبد مزمن فعال، وتكون البؤرة الالتهابية نواة للإصابة بتشمع الكبد وقصور الكبد فيما بعد.

وقد تعزى الإصابات الكبدية إلى رد الفعل المناعي الناجم عن تعرف الجسم المستضدات التي يفرزها الفيروس ويقدمها على سطح الخلايا المصابة بالخمج حيث يكون للخلايا اللمفاوية التائية السامة شأن كبير أيضاً في إحداث هذه الأذية إضافة إلى زيادة حساسية الخلايا الكبدية لعوامل النخر الخلوي الورمي TNF وللسيتوكينات الأخرى.

تحدث العدوى بالتهاب الكبد البائي بنقل الدم الملوث ومشتقاته بتعاطي المخدرات عن طريق الوريد وتبقى طرق العدوى غير معروفة في نصف المصابين. وتميل الإصابات إلى الإزمان في العديد من المصابين وقد تبقى الأعراض صامتة مدة تزيد على ١٠ سنوات يقوم الفيروس في أثنائها بتدمير الخلايا الكبدية التي تعود وتجدد نفسها بنسخ مطابقة للخلايا المصابة، كما أن بعض الخلايا المصابة بأذية كيميائية لا تستطيع ترميم الأخطاء الحاصلة بفعل الغزو الفيروسي فتتطور بالاتجاه الورمي.

ويقوم الجين M6P وهو من الجينات الكابحة للأورام

بتعطيل عامل النمو الشبيه بالإنسولين IGF2 ومن ثم منع الخلايا من الانقسام. وقد أظهرت الدراسات الحديثة أن فيروس التهاب الكبد البائي يقوم بمهاجمة الجين الكابح السابق ويمنعه من أداء عمله مطلقاً العنان لعمل غير محدود للجينات الورمية التي تتمثل بمستقبلات وجينات عامل النمو الشبيه بالأنسولين.

ج- **فيروس الورم الحليمي البشري (HPV)**: يتميز فيروس الورم الحليمي البشري بوجود أكثر من ١٠٠ نمط له، منها ما هو مسؤول عن إحداث الثآليل الشائعة التي تحدث على اليدين والقدمين وفي المنطقة التناسلية التي تحدث العدوى منها بالاتصال الجنسي وتغيب الأعراض عدة سنوات قد تليها بعض مظاهر الإصابة بأورام عنق الرحم.

تتكون المادة الصبغية لهذا الفيروس من DNA دائري ثنائي الشريط يتكون من منطقة مبكرة تقوم بإعطاء المعلومات الوراثية الخاصة باصطناع البروتينات الفيروسية التي لها شأن في استنساخ DNA الفيروسية، وتنظيم الاستنساخ والتحول الخلوية، في حين تتدخل المنطقة الأخرى وهي المنطقة المتأخرة في استنساخ البروتينات الخاصة بالقلنسوة الفيروسية. وفي الإصابة الفعالة تقوم المنطقتان باستنساخ البروتينات اللازمة، أما في الإصابات غير الفعالة فيتم استنساخ المادة الوراثية من المنطقة الباكرة فقط.

أظهرت الدراسات عام ٢٠٠٧ علاقة وثيقة بين فيروس الورم الحليمي البشري وسرطان عنق الرحم إذ يتم تشخيص ١١٠٠٠ حالة ينتهي ٤٠٠٠ منها بالوفاة سنوياً في الولايات المتحدة الأمريكية وحدها في حين يتم تشخيص أكثر من نصف مليون حالة في العالم. ويتدخل الفيروس السابق في حدوث سرطانات أخرى تصيب منطقتي الشرج والقضيب. تتميز بعض أنماط هذا الفيروس بخطورة عالية ولاسيما الأنماط ١٦ و١٨ التي تساهم وحدها بالتسبب في ٧٠٪ من سرطانات عنق الرحم.

وقد رخصت إدارة الأغذية والعقاقير الأمريكية الفحص الخاص بعنق الرحم في السيدات اللواتي تجاوزن الثلاثين من العمر وذلك بتنظير المهبل وأخذ الخزعات اللازمة من المناطق المشتبهة وفحصها نسيجياً.

من الجدير بالذكر أنه ما من علاج ناجع لفيروس الورم الحليمي البشري، وهو يعامل معاملة الثآليل السطحية بالجراحة أو الكي بالتبريد.

آلية إحداث الفيروس الحليمي البشري الأورام غير معروفة جيداً ولكن من الفرضيات المقبولة هي إنتاج الفيروس السابق بروتينات من نمط E6 تثبط الجين الكابح للأورام P53 فيزول تأثيره المنسق للدورة الخلوية وتفلت هذه الدورة من الرقابة وتطلق البروتينات التي تقوم باستقبال عوامل النمو ونقل الإشارة داخل الخلية الورمية.

ثانياً- العوامل الإشعاعية:

الإشعاع هو انبعاث الطاقة من أي مصدر، منها مثلاً: الأشعة السينية المستخدمة في العمل الطبي التي قد تأتي من مصادر أخرى في الكون. تصنف الإشعاعات إلى إشعاعات ذات طاقة عالية وأخرى ذات طاقة منخفضة وتقسم إلى عدة أشكال:

- أشعة غاما.
- الأشعة السينية.
- الأشعة فوق البنفسجية.
- الضوء المرئي.
- الأشعة تحت الحمراء.
- الموجات الدقيقة.
- الموجات الراديوية.

الأشعة المؤينة:

وهي من الإشعاعات ذات التردد العالي وهي قادرة بما تملكه من طاقات عالية على إزالة الإلكترونات من مدارها وإتلاف الحمض الريبي النووي منقوص الأكسجين DNA فتحول بذلك الخلية الطبيعية إلى خلية سرطانية. ومن الأمثلة عليها الأشعة السينية وأشعة غاما والأشعة فوق البنفسجية، أما الأشعة المؤينة منخفضة الطاقة فهي لا تملك الطاقة الكافية لإزالة الإلكترونات من مساراتها ومن الأمثلة عليها الضوء المرئي والأشعة الدقيقة والموجات الراديوية radio waves.

من المفيد فهم **الفرق** بين **أنواع** الأشعة المؤينة، فالأشعة المؤينة المنبعثة من الهاتف النقال وشاشة جهاز التلفاز ليست نفسها الأشعة المؤينة الناجمة عن صورة بالأشعة السينية التي تؤخذ في المستشفى مثلاً.

تقوم الأشعة المؤينة عالية الطاقة باختراق الخلية واستهداف الحمض الريبي النووي منقوص الأكسجين مسببة خللاً جينياً عميقاً وطفرات متعددة تضر بالاستقرار الجيني داخل الخلية مما يعد سبباً جوهرياً لحدوث السرطان على المدى الطويل. لقد أثبتت الدراسات العلاقة الوثيقة بين التعرض الإشعاعي وحدوث السرطان، كما أثبت ذلك عملياً القنبلتان الذريتان اللتان أُطلقتا على هيروشيما وناغازاكي وحادثة مفاعل تشيرنوبل النووي. ومن المهم

الإشارة إلى أن بعض السرطانات مرتبطة ارتباطاً وثيقاً بالتعرض الإشعاعي ومنها سرطانات الغدة الدرقية وسرطانات الدم، ويعد نقي العظم من الأنسجة الأكثر حساسية للأشعة في حين تحدث بعض السرطانات على نحو متأخر بعد فترة من الكمون قد تصل إلى ١٥ سنة بعد التعرض الإشعاعي ومنها: سرطانة الرئة، وسرطانات الجلد، والورم النقوي المتعدد، وسرطان الثدي وسرطان المعدة.

تتنوع **مصادر التعرض للأشعة المؤينة** ويمكن حصرها على نحو عام **بثلاثة مصادر رئيسية هي:**

١- **الأشعة الكونية** التي تأتي من الشمس والفضاء الخارجي والعناصر المشعة التي توجد في التربة ويشكل هذا كله المصدر الأول للإشعاعات حول العالم.

٢- **المصادر الطبية** للأشعة باستخدام الأجهزة الطبية في التصوير الشعاعي بالأشعة السينية واستخدام النظائر المشعة في عملية التشخيص الشعاعي وفي علاج الأورام بالأشعة الخارجية أو الأشعة الداخلية كما في علاج أورام الغدة الدرقية باليود المشع.

٣- **أشعة من صنع الإنسان** بالأجهزة والاختبارات النووية التي تجرى تحت الأرض.

وفيما يلي بعض الأمثلة عن السرطانات المحرضة بالأشعة:

١- **سرطانات الجلد:** كانت مشهورة عند العمال الأوائل الذين عملوا في المسرعات الخطية قبل أن تدخل إليها إجراءات السلامة والوقاية الشعاعية.

٢- **سرطانات الرئة:** كانت وما زالت معروفة لدى عمال المناجم ولاسيما مناجم اليورانيوم وخاصة بعد استنشاق غاز الرادون فترة طويلة إذ تطلق ذرات الرادون أشعة ألفا ذات التأثير التراكمي المسرطن.

٣- **أورام العظام:** في العمال الذين يعملون بطلي الساعات بمادة الراديوم.

٤- **سرطانة الكبد:** التي تحدث عند عمال الأصبغة والملونات الذين يستخدمون الثوريوم، وهو من المواد التي تطلق أشعة ألفا.

٥- لقد كون الناجون من القنبلتين الذريتين على هيروشيما وناكازاكي مجموعة خاصة من المرضى بسبب التوارد العالي لسرطانات الدم والكثير من **السرطانات الصلبة** التي لم يشاهد مثلها حتى الوقت الحاضر.

٦- شوهدت حالات قليلة من سرطانات الدم في **المصابين بالتهاب الفقار المُقسِط** الذين تلقوا علاجاً شعاعياً على الفقرات بقصد السيطرة على الآلام.

هناك فترة تعرف بفترة الكمون تفصل بين التعرض الإشعاعي وحدوث الأورام. تتميز الابيضاضات بأقصر فترة كمون كما شوهد عند الناجين من آثار القنبلتين الذريتين في كل من هيروشيما وناكازاكي إذ حدثت الابيضاضات بعد ٥-٧ سنوات من الحادثة.

أما في السرطانات الصلبة فقد تصل فترة الكمون إلى ٤٠ سنة ويعزى ذلك إلى الفترة اللازمة كي يصبح فيها الورم بحجم كافٍ للكشف بالاستقصاءات التقليدية، إضافة إلى أن عملية البدء والتطور الورمية تحتاج إلى وقت ليس بالقصير، وقد أظهرت الدراسات الحديثة أنه كلما كان التعرض الإشعاعي في سن مبكرة طالت فترة الكمون.

الأشعة فوق البنفسجية:

تعد سرطانات الجلد من السرطانات الأكثر شيوعاً بسبب هذه الأشعة بمعدل يقارب من ٥٠٠٠٠٠ حالة جديدة مشخصة في كل عام في الولايات المتحدة الأمريكية. وتحدث السرطانة القاعدية الخلايا أكثر من السرطانة الحرشفية بأربع مرات لدى الرجال وأكثر بست مرات لدى النساء. وعلى نحو عام تحدث هذه السرطانات عند الرجال أكثر من السيدات وفي المناطق من الجسم المعرضة مباشرة لأشعة الشمس، وعلى الرغم من تزايد معدلات حدوثها تتجاوز نسبة الشفاء منها ٩٥٪ من الحالات.

من الآليات المفترضة في تسبب الأشعة فوق البنفسجية للأورام مهاجمتها للإنزيمات والآليات التي تقوم بإصلاح الـ DNA، فكما هو معروف تقوم الأشعة بإحداث أذيات مهمة على مستوى النوكليوتيدات تقوم بعده بعض الإنزيمات بتحسس هذا الخلل ثم إزالة النوكليوتيد المعطوب وتنشيط إنزيم DNA بوليميراز الذي يقوم باستبداله والحفاظ على وحدة شريطي الـ DNA وتكاملهما، الشيء الذي تفتقده الخلية حين تعرضها المتكرر للأشعة فوق البنفسجية.

هذا وتتعرض الـ DNA للكثير من الأذيات بفعل العديد من العوامل الفيزيائية والكيميائية يتم تعرفها وإصلاحها بالشكل التالي:

تشكل النوكليوتيدات الوحدات الوظيفية البنيوية للـ DNA، **والأذيات** التي تصيبها قد تتناول الأساس أو السكر أو الزمرة الفوسفاتية.

مصدر الأذية:

١- الحرارة.

٢- الحوادث الاستقلالية (الجذور الحرة).

٣- الأشعة فوق البنفسجية والأشعة السينية.

٤- التعرض للمواد البينزينية.

أنواع الأذية:

١- إزالة الأمينات من النوكليوتيدات.

٢- إزالة البورينات من النوكليوتيدات.

٣- أكسدة الأسس.

٤- تكسرات في شريطي الـ DNA.

ومن **الأمثلة** على الأمراض التي تسببها أذيات الـ DNA متلازمة ويرنير Werner syndrome التي تتظاهر بتأخر النمو والشيخوخة الباكرة، كما في متلازمة بلوم Bloom التي تتظاهر بازدياد الحساسية لضوء الشمس.

من أهم التبدلات التي تطرأ على بنية الـ DNA وتستوجب الإصلاح:

١- **فقدان أساس:** وهو ما يعرف بالمكان فاقد البورين أو البيريميدين.

٢- **إزالة الأمينات:** على سبيل المثال إن إزالة الجذر الأميني من السيتوزين يؤدي إلى تشكل اليوراسيل.

٣- **الأذية الضوئية:** من أهم المنتجات الناجمة عن الأذية الضوئية تشكل ارتباطات بين البيريميدينات على شريط الـDNA نفسه مما يؤدي إلى التقارب بين الأساسين المتجاورين ثم حدوث تشوهات غير قابلة للحياة في شريط الـ DNA المصاب، ومن هنا جاء الأثر السيئ للتعرض المديد للأشعة فوق البنفسجية التي تؤدي إلى التقارب وتشكل الروابط بين أساسي تيمين thymine متجاورين مؤدياً إلى تشكل ديمر dimer بين التيمين والسيكلوبوتان. كما قد تؤدي الأشعة فوق البنفسجية إلى تشكل روابط بين أساسين متقابلين من كل شريط للـ DNA مما يؤدي إلى تشوه البنية الحلزونية ما عدا التقطعات التي تطرأ على شريط واحد أو على الشريطين.

تأتي أهمية إصلاح الـ DNA من أنه المخزن الكامل لكل المعلومات الوراثية وهو الجزيء الكيميائي الحيوي الوحيد الذي يتم إصلاحه، ومن هنا تأتي أهمية وجود أكثر من مئة جين تتدخل في عملية الإصلاح آنفة الذكر.

حين حدوث تقطع في شريط واحد يكون الإصلاح ممكناً بسبب وجود نسخة احتياطية في الشريط المقابل، في حين يتعذر الإصلاح حين وجود تقطع في الشريطين بسبب غياب النسخة الاحتياطية في الطرف المقابل.

حين حدوث أي خطأ في اصطناع الـ DNA تأتي الإنزيمات التي تتعرف الخطأ ومن ثم تحدد مكانه مما يستنفر إنزيم النوكلياز nuclease الذي يقوم بقطع طرفي الأساس الخاطئ ثم يستدعى إنزيم بنائي آخر هو البوليميراز الذي يقوم بإضافة الأساس الذي تم استئصاله في وقت سابق ليأتي الإنزيم الرابط ligase ويقوم بربط طرفي الأساس المذكور بطرفي الشريط المقطوع.

ثالثاً- العوامل الكيميائية:

هناك العديد من العوامل الكيميائية التي تتدخل في حدوث الأورام منها ما هو سام للجينات ومنها ما هو غير سام لها. تتميز المواد الكيميائية السامة للجينات بقابليتها العالية لإحداث التفاعلات الكيميائية، ومن أهم الأمثلة عليها المواد المؤلكلة التي يمكن أن تشكل روابط قريبة ضمن المادة إضافة إلى إحداث أذيات مباشرة داخل النواة والمتقدرات. إن فكرة العلاقة بين أذيات الـ DNA وتشكل الأورام جعلت منها هدفاً للمواد الكيميائية المسرطنة ولاسيما المؤلكلة alkylating agent ومن الأمثلة عليها مركبات النتروز nitroso ومركبات ايبوكسيد.

أظهرت الدراسات التي أجريت على الجرذان بعد إحداث الأورام فيها طفرات في الجين الورمي Ras، ومن أهم التغيرات التي حصلت فيها هو حلول الزوجي A-T مكان الزوجي C-G وذلك بعد التعرض لمركبات النيتروز الميتيلية methylated nitroso-N compounds التي تعمل على إضافة جذر الميثيل عند الأكسجين السادس مما يؤدي إلى عدم التقابل مع التيمين خلال انتساخ الـ DNA.

تظهر الدراسات إمكان الوقاية من العوامل الكيميائية السامة للجينات بالمحافظة على الآليات الفيزيولوجية لإصلاح الـ DNA، وهذا ما يظهره ارتفاع معدل سرطانات الجلد في المرضى المصابين بجفاف الجلد المصطبغ xeroderma pigmentosum بسبب فقدان آليات إصلاح الـ DNA.

فيما يلي بعض أنواع الأورام والمواد الكيميائية المسببة لها:

١- **أورام الرئة:** من أهم العوامل المسببة: التدخين والزرنيخ والاسبستوز وبينزوبيرين، والكروميوم والفحم والنيكل وغازات الخردل، كذلك العمل في مصانع الألمنيوم والصلب والعمل في المناجم. هذه المواد الكيميائية تتدخل في إحداث سرطانة الرئة حرشفية الخلايا والسرطانة الغدية وورم المتوسطة (الميزوتيليوما) عدا سرطانة الرئة صغيرة الخلايا. إن الانقلاب الجديد الذي حصل في عالم التدخين وهو إضافة المصفاة (الفلتر) منذ خمسينيات القرن الماضي أرخى بظلاله على طبيعة الأورام التي يسببها التدخين، فإضافة

المصفاة أدى إلى تصفية الكثير من النيكوتين ذي الوزن الجزيئي والحجم المرتفع أي دخول كمية أقل منه مع كل لفافة يتم تدخينها مما يحيج إلى مضاعفة عدد اللفافات لبلوغ كمية النيكوتين المطلوبة في مرحلة ما قبل المصفاة أي إلى مضاعفة كمية المواد المسرطنة وعلى رأسها النيتروز أمين ذو الوزن والحجم المنخفض أي ذو النفوذية العالية إلى الرئة. وفي استخدام المصفاة يحتاج المدخن إلى أخذ شهيق أعمق بسبب المقاومة مما يساعد على إيصال المواد المسرطنة إلى أبعد المناطق في محيط الرئة أي إلى ازدياد معدل حدوث سرطانات الرئة ولاسيما النساء اللواتي استخدمن هذا النوع من التدخين بحجة أنه خفيف كما يقال لوجود المصفاة في اللفافة.

٢- أورام الجوف الفموي: تشاهد هذه الأورام بكثرة في المجتمعات الغربية حيث يكثر التدخين إضافة إلى الاستهلاك العالي للكحول بمختلف أنواعه، كما يكثر هذا النوع من الأورام عند عمال صناعة الأحذية وعمال صناعة المفروشات ما يؤدي إلى تأثيرات تراكمية تنتهي في آخر المطاف إلى تطور السرطانة حرشفية الخلايا في جوف الفم.

٣- أورام المعدة: قد تسببها الأغذية المدخنة والمملحة والمثلجة. كما تحدث في عمال صناعة المطاط وتؤدي إلى تشكل السرطانة الغدية.

٤- سرطانة الخلية الكبدية: من المواد المسببة الافلاتوكسين وفينيل كلوريد والتدخين والكحول وكلها تتدخل في إحداث سرطانة الخلية الكبدية إضافة إلى الساركومات الوعائية.

٥- سرطان المثانة: من أسبابه التدخين وامينوبيفينيل وبينزيدين ونفتيل أمين. كذلك في صناعات الاورامين مما يؤدي إلى تشكل سرطانة الخلية الانتقالية.

٦- سرطانات الجلد: بسبب الزرنيخ والقطران. وعمال النفط وعمال الفحم الحجري معرضون للإصابة بالسرطانة حرشفية الخلايا والسرطانة قاعدية الخلايا.

٧- أورام العظام: من أسبابها التدخين والبينزين وأوكسيدات الإيتيلين وأدوية الأورام. والتعرض للأبخرة عند عمال صناعة المطاط يؤدي في نهاية المطاف إلى تشكل العديد من الأورام وعلى رأسها الابيضاضات.

رابعاً- العوامل الهرمونية:

١- سرطان الثدي: سرطان الثدي من أكثر السرطانات النسائية شيوعاً إذ يصل الحدوث إلى ١٨٠٠٠٠ حالة جديدة سنوياً في الولايات المتحدة الأمريكية، ويأتي الارتباط بين العوامل الهرمونية وسرطان الثدي من فرضية أن الإستروجين - وعلى نحو مبدئي الإستراديول - من أهم محرضات نمو الخلية الثديية، ويدعم هذه الفكرة أن الانقسامات الخلوية تكون في أوجها خلال الطور الأصفر اللوتيني من الدورة الطمثية.

من الحالات التي تؤهب لحدوث سرطان الثدي: حدوث الدورة الطمثية في سن باكرة، وانقطاع الدورة الطمثية في سن متأخرة، والحمل في سن متأخرة وزيادة الوزن.

تعد الدورة الطمثية المبكرة من عوامل الخطورة في حدوث سرطان الثدي، وقد أظهرت عدة دراسات مقارنة تناقصاً بنسبة ٢٠٪ في معدل حدوث سرطان الثدي في كل سنة تأخير في حدوث الدورة الطمثية، كما أن نسبة سرطان الثدي تتضاعف إذا انتظمت الدورة الطمثية خلال سنة واحدة من أول طمث مقارنة بالزمرة نفسها من النساء اللواتي يعانين دورة طمثية غير منتظمة خلال السنوات الخمس التي تلي بدء الدورة، فعدم انتظام الدورة الطمثية بعد بدئها يعدّ عامل حماية إلى حد ما من حدوث سرطان الثدي.

تتعرض الفتيات بعمر ١٢ سنة مع دورة طمثية منتظمة للإصابة بسرطان الثدي يوماً ما أكثر بأربع مرات من اللواتي بعمر ١٣ سنة أو أكثر مع دورة طمثية غير منتظمة. كما تظهر الدراسات أن بنات النساء المصابات بسرطان الثدي هن أكثر عرضة للإصابة بسرطان الثدي من غيرهن مع ملاحظة وجود مستويات عالية من الإستروجين في الدم أعلى بكثير من الشاهد control.

تسهم ممارسة النشاط الجسماني أو الرياضي - كما في راقصات الباليه أو السباحات - إلى حد ما في تأخير بدء الدورة الطمثية بنحو سنتين مقارنة بالفتيات اللواتي لا يمارسن نشاطاً مشابهاً، كما يقلل هذا النشاط من نمو غدة الثدي إذ تكون الأثداء صغيرة الحجم عند الراقصات وربما أسهم كل ذلك - بما يمثله من إنقاص الحِمل الهرموني - بتقليل نسبة الإصابة بسرطان الثدي في هذه الفئة من الفتيات.

وهناك **علاقة بين الوزن ومعدل حدوث سرطان الثدي** إذ إن كل عشرة كيلو غرامات زائدة بعد سن اليأس ترفع معدل الإصابة بسرطان الثدي بنسبة ٨٪.

٢- سرطان المبيض: يختلف سرطان المبيض عن باقي السرطانات المحرضة هرمونياً بأن الهرمون المتدخل فيه هو موجهة القند gonadotropin hormone الذي يؤثر مباشرة في الخلايا البشروية في المبيض مؤدياً إلى حدوث انقسامات

عشوائية، إذ يعتقد أن الخلايا البشروية على سطح المبيض أو الخلايا القابعة داخل الجريب في طور التطور هي مصدر الخلايا القابلة للتحول ورمياً.

يقي إنجاب الأولاد من تطور سرطان المبيض بنسبة ٥٠٪ مقارنة مع أولئك اللواتي لا ينجبن، وكل حمل بعد الحمل الأول يعدّ عامل وقاية إضافياً. فمن عوامل الخطورة في سرطانات المبيض إذاً ازدياد عدد مرات الإباضة وهذا ما يوافق سن اليأس المتأخرة، ومن عوامل الوقاية الإنجاب واستعمال مانعات الحمل الفموية.

٣- **سرطان الموثة:** أصبح سرطان الموثة السرطان الأكثر تشخيصاً عند الرجال في الولايات المتحدة الأمريكية متفوقاً على سرطان الرئة بنسبة ضئيلة حيث تم تشخيص ٢٤٠٠٠٠ حالة في عام ١٩٩٥ فقط. من أهم عوامل الخطورة العمر، فسرطان الموثة نادر جداً قبل سن الأربعين فيما يزداد معدل الحدوث على نحو كبير مع تقدم العمر متفوقاً بذلك على أي نوع من أنواع السرطانات الأخرى.

يجول نحو ٢٪ من الهرمون الذكري وهو التيستوستيرون غير المرتبط بالبروتينات في الدم ليصل إلى غدة الموثة حيث يتحول إلى دي هيدروكسي تيستوستيرون الذي يرتبط بالمستقبلات الخاصة به بصفته عامل نمو وبالتالي تنتقل الإشارة الناجمة عنه إلى داخل النواة لتجد عامل الانتساخ الذي يقوم بتفسيرها هناك.

أثبت Noble عند الفئران تطور سرطانة الموثة الغدية بعد حقن الفئران بالتيستوستيرون الخارجي مما يشير إلى العلاقة المباشرة بين نسب هذا الهرمون الذكري وتطور السرطانة الغدية في الموثة، كما أثبتت الدراسات وجود مستويات عالية من التيستوستيرون في المصابين بسرطان الموثة مقارنة بالأشخاص الأصحاء من الفئة العمرية نفسها.

بيولوجيا الأورام

ماهر سلمون

تُتناول في بحث بيولوجيا الأورام cancer biology **المواضيع التالية:**

١- تخليق الـ DNA (DNA synthesis) وإصلاحه.

٢- نقل الإشارة signal transduction.

٣- دورة حياة الخلية cell cycle.

٤- الاستماتة apoptosis.

٥- الجينات الورمية والجينات الكابتة للأورام oncogenes and tumor suppressor genes.

٦- تولد الأوعية angiogenesis.

أولاً- تخليق الـ DNA (DNA synthesis):

يؤلف الـ DNA المادة الوراثية التي توجد داخل صبغيات النواة الخلوية، وتتألف من سلسلة من النوكليوتيدات التي يرتبط بعضها ببعض بروابط هدروجينية، ويلتف شريطا الـ DNA أحدهما حول الآخر بشكل حلزوني. وقد تم كشف هذه البنية الحلزونية من قبل واتسن وكريك Watson and Crick في خمسينيات القرن الماضي.

الوحدة الوظيفية المكونة للـ DNA هي النوكليوتيد التي تتألف من سكر الريبوز منقوص الأكسجين + أساس (أدينين وغوانين وسيتوزين أو تيمين) + وظيفة فوسفاتية كما هو مبين في الشكل (١).

تقسم الأسس إلى بورينات وبيريميدينات، تتألف البورينات من الغوانين guanine والأدينين adenine، وتتألف البيريميدينات من اليوراسيل uracil والتيمين thymine والسيتوزين cytosine كما في الشكل (٢).

يرتبط الأدينين دوماً بالتيمين بروابط ثنائية في حين يرتبط السيتوزين بالغوانين بروابط ثلاثية.

يتم تخليق الـ DNA دوماً من منطقة خاصة تدعى الريبليكون replicon، أما الريبليكاتور replicator فهي المنطقة القادرة على قيادة عملية التخليق والمحتوية على مناطق البدء والإنزيمات القادرة على إزالة التفافات الـ DNA؛ وبالتالي فصل الشريطين المتممين أحدهما عن الآخر. ولكي

الشكل (١)

الشكل (٢)

تبدأ العملية السابقة: لابد من توافر مناطق في الـ DNA رابطة للبروتينات التي لها الفعل الأساسي في هذه العملية حيث ترتبط هذه البروتينات بمنطقة الريبليكاتور، وتبدأ بذلك عملية التخليق synthesis.

تقوم بروتينات البدء initiator proteins بثلاثة أعمال رئيسية:

١- الارتباط بمناطق محددة من الريبليكاتور.

٢- حالما ترتبط بالجزء المطلوب من الريبليكاتور تقوم بفك الالتفاف وإزالته من مناطق الـ DNA المجاورة لمكان الارتباط السابق الذكر.

٣- تقوم بروتينات البدء بالتضافر والتقاء بروتينات أخرى ضرورية لعملية البدء.

تحتاج عملية بدء تخليق الـ DNA إلى مَشْرَع primer (مكان الشروع بالعمل)، ويكون من الـ RNA الذي يتفعل حالما يتفاعل مع DNA helicase؛ وهو الإنزيم الذي يقوم بفك جديلة الـ DNA وإبعاد الشريطين أحدهما عن الآخر.

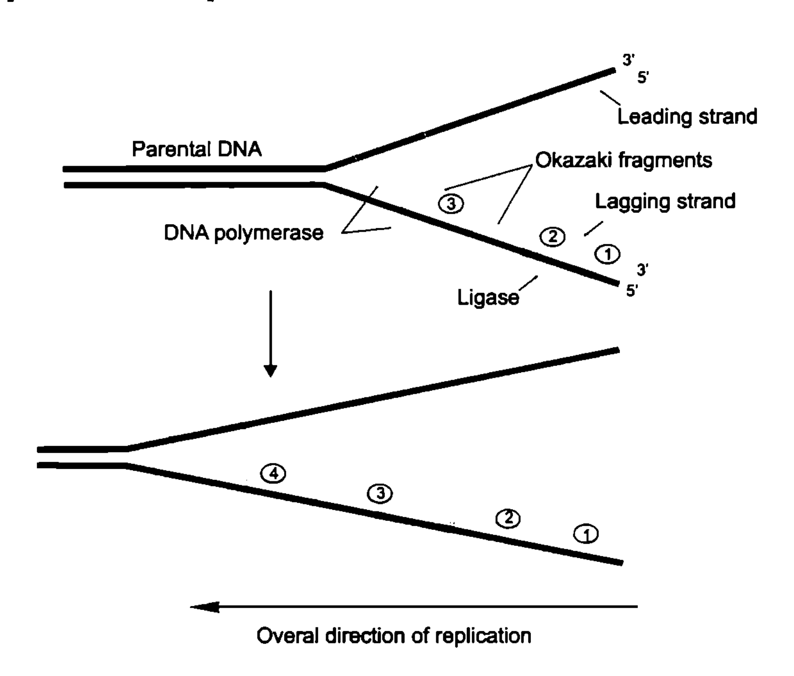
تنسخ الـ DNA (DNA Replication):

يتم تكرر الـDNA من خلال عدة إنزيمات؛ أهمها DNA بوليميراز، تبدأ العملية في عدة مناطق على شريطي الـ DNA، ويكون اتجاه التكرر من "٣" إلى "٥" وذلك باستعمال شريط محرك رئيسي (مَشْرَع primer)، وتسمى السلسلة المكررة على شريط البدء السلسلة القيادية leading strand؛ لأن تكررها يستمر دون تقطعات. أما السلسلة المكررة على الشريط المقابل فتسمى السلسلة المتلكئة lagging strand؛ وذلك لتعذر تكررها على نحو مستمر. في هذه الحالة تقوم سلاسل أوكازاكي Okazaki strands بملء مناطق التقطعات في السلسلة المتلكئة من دون أن يُنسى عمل الإنزيم الرابط ligase الذي يربط بين طرفي السلاسل المتجاورة والتي تم تكررها للتو كما هو مبين في الشكل (٣).

إذاً تقوم الإنزيمات بفك جديلة DNA، وهكذا يَحدث في النهاية شريطا DNA متقابلان يتمم كل منهما الآخر، ومن الضروري انفصال الشريطين أحدهما عن الآخر من أجل تشكيل أساس لنسخ الشريط المتمم، وبذلك تكون العملية نصف محافظة بحيث يُحصل بعد نهاية كل انتساخ أو تخلق على نصف المعلومات الوراثية التي كانت موجودة أصلاً.

وتتشكل كما أوضح سابقاً فقاعات، وهي بمنزلة تباعدات بين الشريطين على طولهما من أجل توفير تخلق DNA سريع يبدأ في عدة مناطق. يظهر الشكل (٣) ما يسمى بشوكة الانتساخ replication fork حيث يتم تخلق الـ DNA في الاتجاهين؛ ولكن دوماً من "٣" باتجاه "٥"، وبالتالي يكون اتجاه الشريط المنتسخ من "٥" إلى "٣"، وهكذا تستمر العملية حتى الحصول على شريط جديد يتمم الشريط الأساسي الذي استعمل في عملية التخليق الآنفة الذكر.

عند تشكل الشريط الجديد يكون مرتبطاً في طرفيه بالشريط الأم؛ مما يستدعي تدخل إنزيم آخر شديد الأهمية يقوم بقطعه في الطرفين؛ وبالتالي فك ارتباطه بالشريط



الشكل (٣) شوكة الانتساخ replication fork

الأم عن طريق إنزيم topoisomerase II.

إصلاح الـ DNA (DNA repair):

تشكل النوكليوتيدات الوحدات الوظيفية البنيوية للـ DNA، وقد تتناول الأذيات التي تصيبها الأساس أو السكر أو الزمرة الفوسفاتية.

مصدر الأذية:

١- الحرارة.

٢- الحوادث الاستقلالية (الجذور الحرة).

٣- الأشعة فوق البنفسجية والأشعة السينية.

٤- التعرض للمواد البينزينية.

أنواع الأذية:

١- إزالة الأمينات من النوكليوتيدات.

٢- إزالة البورينات من النوكليوتيدات.

٣- أكسدة الأسس.

٤- تكسرات في شريطي الـ DNA.

ومن الأمثلة على الأمراض التي تسببها أذيات الـ DNA متلازمة ويرنر Werner syndrome التي تتظاهر بتأخر النمو إضافة إلى الشيخوخة الباكرة، ومتلازمة بلوم Bloom التي تتظاهر بازدياد الحساسية لضوء الشمس.

ومن أهم التبدلات التي تطرأ على بنية الـ DNA وتستوجب الإصلاح:

١- فقدان أساس: وهو ما يعرف بالمكان فاقد البورين أو البيريميدين.

٢- إزالة الأمينات: على سبيل المثال إن إزالة الجذر الأميني من السيتوزين يؤدي إلى تشكل اليوراسيل، ويتم إنتاج أكثر من ١٠٠ يوراسيل يومياً بهذه الطريقة.

٣- الأذية الضوئية: من أهم المنتجات الناجمة عن الأذية الضوئية تشكل ارتباطات بين البيريميدينات على شريط الـ DNA نفسه؛ مما يؤدي إلى التقارب بين الأساسين المتجاورين، وبالتالي حصول تشوهات غير قابلة للحياة في شريط الـ DNA المصاب، ومن هنا جاء الأثر السيئ للتعرض المديد للأشعة فوق البنفسجية التي تؤدي إلى التقارب وتشكل الروابط بين أساسي تيمين thymine متجاورين مؤدياً إلى تشكل ديمر (مثنوي dimer) بين التيمين والسيكلوبوتان؛ ما يمكِّن الأشعة فوق البنفسجية من تشكيل روابط بين أساسين متقابلين من كل شريط لـ DNA، وهذا يؤدي إلى تشوه في البنية الحلزونية إضافة إلى التقطعات التي تطرأ على شريط واحد أو الشريطين.

تأتي أهمية إصلاح الـ DNA من أنه المخزن الكامل لكل المعلومات الوراثية، وهو الجزيء الكيميائي الحيوي الوحيد الذي يتم إصلاحه؛ ومن هنا تُفهم أهمية وجود أكثر من مئة جين تتدخل في عملية الإصلاح آنفة الذكر.

حين حدوث قطع في شريط واحد يكون الإصلاح ممكناً بسبب وجود نسخة احتياطية في الشريط المقابل في حين يتعذر الإصلاح إذا حدث تقطع في الشريطين بسبب غياب النسخة الاحتياطية في الطرف المقابل.

حين حصول أي خطأ في اصطناع الـ DNA تأتي الإنزيمات التي تتعرف الخطأ وتحديد مكانه مما يستنفر إنزيم النوكلياز nuclease الذي يقوم بقطع طرفي الأساس الخاطئ ثم استدعاء إنزيم بنائي آخر هو البوليميراز الذي يقوم بإضافة الأساس الذي تم استئصاله في وقت سابق ليأتي الإنزيم الرابط ligase الذي يقوم بربط طرفي الأساس المذكور بطرفي الشريط المقطوع.

ثانياً- نقل الإشارة signal transduction:

تحتاج الخلايا الطبيعية والورمية على حد سواء إلى إشارات لتحريض نموها وانقسامها. هذه الإشارات قد تكون داخلية أو خارجية. الهدف من الإشارة هو نقل عوامل نمو من خلايا مجاورة إلى داخل الخلية الهدف؛ تتمثل ببروتينات تنقل معلومات انقسامية حيث ترتبط بادئ ذي بدء بمستقبلات خاصة إما على سطح الخلية وإما داخل السيتوبلازما؛ ليبدأ شلال من المعلومات ينتهي في النواة حيث يتوضع الـ DNA الذي يقوم بتكرار المعلومات القادمة وإرسالها إلى الشبكة السيتوبلازمية الداخلية المحببة من خلال RNA مرسال يقوم بحمل المعلومات اللازمة لترجمة الإشارة إلى بروتينات وظيفية تقوم بعملها داخل الخلية أو خارجها.

أنماط مستقبلات الإشارة:

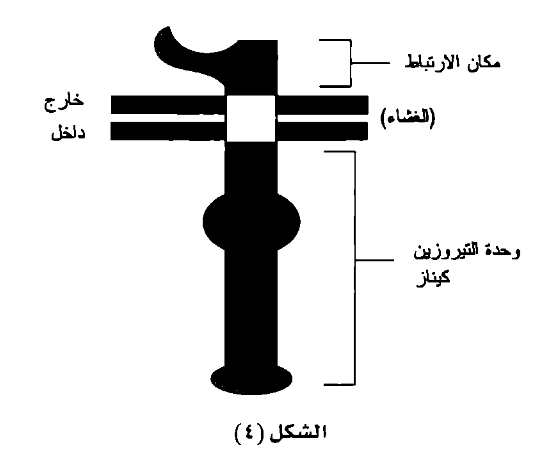
١- التيروزين كيناز (tyrosine kinase): مثل عامل النمو المشتق من الصفيحات (PDGF)، وعامل النمو الشبيه بالإنسولين (IGF)، وعامل النمو الظهاري (EGF).

٢- التيروزين فوسفاتاز (tyrosine phosphatase): مثل CD45.

٣- غوانيلات سيكلاز (Guanylate cyclase): مثل المستقبلات الببتيدية.

٤- سيرين تريونين كيناز (serine/threonine kinase): مثل عامل النمو المحول (transforming growth factor :TGF-B).

مستقبلات التيروزين كيناز: تتألف هذه المستقبلات من وحدات وظيفية مختلفة منها الوحدة الرابطة الخارجية



الشكل (٤)

والوحدة الرابطة الداخلية والوحدة الوظيفية عبر الغشاء إضافة إلى وحدات وظيفية غنية بالحموض الأمينية تدعى SH2,SH3 لها شأن مهم في عملية الفسفرة اللازمة لنقل الإشارة كما هو مبين في الشكل (٤).

ومن المستقبلات التي لا تعتمد على التيروزين كيناز تلك التي تتوضع داخل السيتوبلازما، وتدعى SRC and Janus، وتعدّ هذه المستقبلات غير نشيطة إنزيمياً، وتسهم بنقل الإشارة بفعل وجودها الفراغي والكيميائي إذ تحمل الإشارة، وتنقلها إلى داخل النواة.

ومن المستقبلات التي تعمل بهذه الآلية مستقبلات السيتوكينات مثل الإنتيرلوكين-٢ (IL-2) ومستقبلات كل من CD8 وCD4.

نقل الإشارة داخل الخلية الورمية:

يبدأ نقل الإشارة من خلال عوامل النمو التي تأتي من الوسط المحيط وترتبط بالمستقبلات الخاصة على الغشاء الخارجي لتقوم بتنشيط إحدى سبل نقل الإشارة، أهمها سبيل MAP kinase الذي يعدّ من أهم سبل نقل الإشارة داخل الخلايا الورمية والذي يتعرض لتبدلات جينية مختلفة في بعض الأورام البشرية، وهو أكثر ما درس من بين سبل نقل الإشارة.

يرتبط عامل النمو بالوحدة الخارجية للمستقبل على سطح الخلية، فتنتقل الإشارة من القسم الخارجي إلى القسم الداخلي للمستقبلات من خلال الوحدة عبر الغشاء؛ ليقوم عامل النمو المذكور بفسفرة الوحدة الداخلية وتنشيطها؛ مما يؤدي إلى تنشيط عامل الملاءمة Grb-2 الذي يقوم بتقديم ذرة من الفوسفور إلى بروتين SOS الذي يفسفر Ras (التي تعدّ من أهم الجينات الورمية البشرية، وتعدّ مسؤولة عن العديد من السرطانات مثل سرطانات الرئة والمثكلة حين وجود طفرة على أحد الأسس المكونة لها).

تقوم Ras بتفعيل سبيل الـ MAP kinase الذي يتضخم في كل مرة ناقلاً الإشارة إلى النواة؛ وبالتالي إلى عوامل الانتساخ التي تترجم الإشارة إلى RNA رسول يقوم بتحويلها إلى البروتين المطلوب حالما ينتقل إلى الشبكة السيتوبلازمية الداخلية المحببة.

عوامل الانتساخ النووية nuclear transcription factors:

١- **C-Fos**: هو أحد الجينات الورمية المتعلقة بعوامل الانتساخ؛ إذ يمتاز بوجود وحدة وظيفية رابطة لعوامل النمو الخارجية على شكل سحّاب اللوسين leucine zipper. يتم تنشيط عامل الانتساخ هذا من خلال سبيل الـ MAP kinase.

٢- **STATs proteins**: هذه الكلمة هي اختصار لترجمة الإشارة وانتساخ بروتيناتها حيث تعمل على تنشيط عوامل النقل السيتوبلازمية كعائلة Janus. تتألف هذه العائلة من ستة بروتينات من STAT1 إلى STAT6. تعمل هذه البروتينات كنواقل بين السيتوبلازما والنواة.

٣- **إصبع الزنك zinc finger**: يتكون من ذرة من الزنك توجد بين أساسين من السيستيئين وأساسين من الهيستيدين. تتراصف أصابع الزنك هذه عند الثلمة الكبيرة للـ DNA؛ وبالتالي تكون بيئة ملائمة لاستقبال عوامل النمو وإرشادها إلى مكان ارتباطها بالـ DNA.

الشكل (٥) يظهر نقل الإشارة إضافة إلى عوامل الانتساخ.

ثالثاً- دورة حياة الخلية cell cycle:

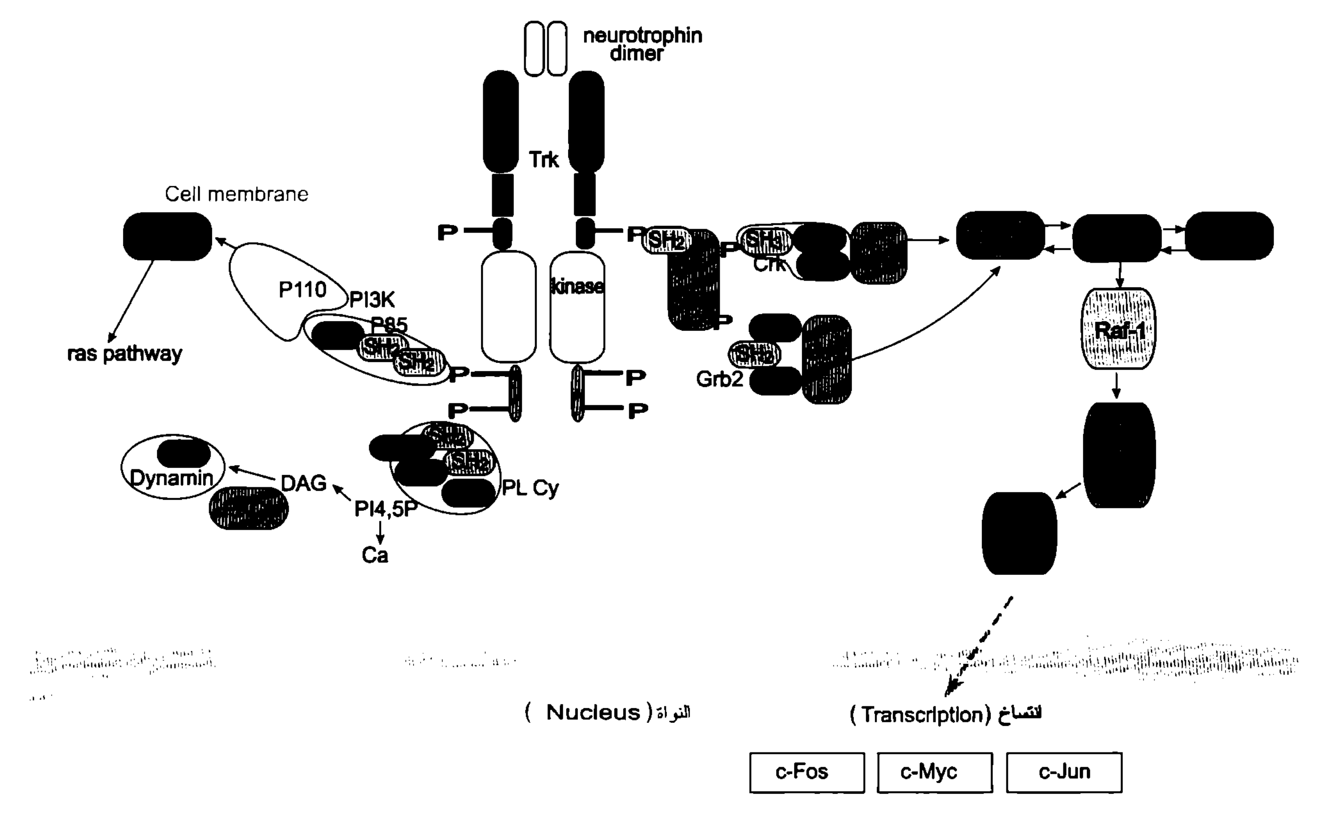
تتألف دورة حياة الخلية من **أربعة أطوار مرتبة بالشكل التالي:** G1,S,G2,M.

G تعني الفجوة **gap**، و**S** تعني اصطناع الـDNA **synthesis** و**M** تعني الانقسام **mitosis**. تتم في طور الفجوة الأول التحضيرات الإنزيمية والبنيوية من أجل اصطناع الحمض الريبي النووي منقوص الأكسجين DNA، ويتم في طور الفجوة الثاني التحضيرات الخاصة بعملية انقسام الخلية.

يستمر **G1** من ٥-١٠ ساعات، **S** من ٦-٨ ساعات، و**G2** من ٤-٥ ساعات في حين يستمر الطور **M** من ساعة إلى ساعتين.

يوجد على مستوى دورة حياة الخلية نقطتا تحقق: الأولى بين الطورين **G1** و**S** يسيطر عليها الجين الكابح للأورام **P53**، والثانية بين الطورين **G2** و**M** لم يعرف بعد البروتين الذي يسيطر عليها.

من أهم البروتينات التي تسهم في تطور الدورة الخلوية السيكلينات cyclin. حيث تقسم السيكلينات إلى عدة أنواع، من أهمها cyclin D,E التي تسيطر على تقدم الدورة الخلوية من الطور **G1** إلى الطور **S**. ويحتاج كل سيكلين إلى بروتين

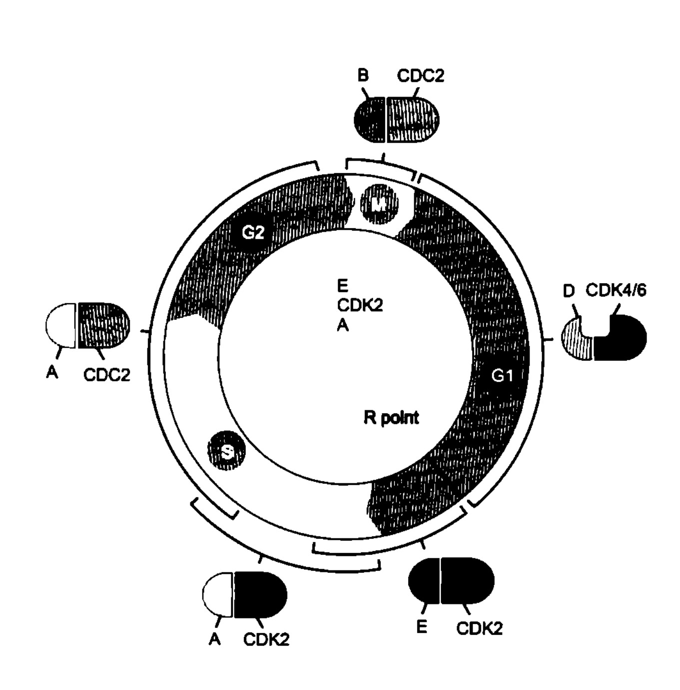


الشكل (٥)

كيناز خاص به يربطه، ويعطيه الطاقة اللازمة من أجل الحصول على الفعالية اللازمة الكفيلة بتقدم الدورة الخلوية من الطور G1 إلى الطور S. ويرتبط السيكلين D بالبروتين كيناز CDK4,6، ويتشكل المعقد cyclin D/CDK 4,6 الذي يسيطر في الطور G1 في حين يرتبط السيكلين E بالبروتين كيناز CDK2 مشكلاً المعقد cyclin E/CDK2 الذي يسيطر بين الطورين G1/S، ويسهم بتقدم الدورة الخلوية من الطور G1 إلى الطور S.

يسيطر السيكلين A على طور الاصطناع S ويشكل معقدين: الأول مع CDK2 والثاني مع CDC-2، يسهم المعقد cyclin A/CDK2 بإعطاء الطاقة اللازمة للتقدم عبر S في حين يشكل المعقد cyclin A/CDC-2 أساساً للتقدم من الطور S إلى الطور G2. أما السيكلين B فيسيطر على الطور الانقسامي M، ويشكل معقداً مع CDC-2 بالشكل التالي cyclin B/CDC-2، والشكل (٦) يوضح أطوار الدورة الخلوية بما فيها توزع السيكلينات.

ولا يستمر تقدم الدورة الخلوية باتجاه الانقسام إلى ما لا نهاية؛ إذ أنه لابد من ضوابط تتمثل بمثبطات السيكلينات،



الشكل (٦)

ومن أهمها عائلة CIP/KIP family، وهي اختصار للبروتينات المثبطة للسيكلينات cyclin inhibitor proteins، ومن أهمها P21,P27,P57 التي تختص بتثبيط المعقدات / Cyclin A CDK2 and cyclin E /CDK2، وهناك عائلة أخرى هي عائلة INK (INK family) وهي اختصار لمثبطات الكيناز Inhibitor of protein kinase. من أشهر هذه البروتينات P15,P16,P18,P19، التي تقوم بفصل السيكلينات عن البروتينات المعتمدة على الكيناز، فعلى سبيل المثال في حال الحاجة إلى إيقاف الدورة الخلوية في الطور G1 تقوم هذه البروتينات بفصل المعقد cyclin D /CDK4,6 إلى cyclin D وCDK4,6 : وبالتالي تختفي فعالية التيروزين كيناز، ويتوقف التقدم باتجاه الطور S.

كيف يقوم الجين الكابح للأورام P53 بالسيطرة على الدورة الخلوية؟

تتميز الأورام بنشاط انقسامي مستمر للخلايا الورمية ناجم عن فعالية شديدة في السيكلينات بأنواعها؛ ولاسيما تلك التي تسيطر في الطور الأول للدورة الخلوية، ففي حال الانقسام الفوضوي للخلايا يتنبه الجين الكابح للأورام Rb الذي يسيطر على نقطة التحقق الأولى بين الطورين G1 و S والتي تقوم بتنبيه P53 التي تنفعل، وتقوم بتنشيط العائلة المثبطة للكيناز؛ ولاسيما البروتين P16 الذي يقوم بتفكيك المعقد cyclin D/CDK4,6 وتحويله إلى معقد غير فعال؛ وبالتالي توقف الدورة الخلوية عند الطور G1.

الانتقال من G1 إلى S:

فهمت التغيرات الكيميائية الحيوية في هذا الطور أكثر من التغيرات التي تحدث في الأطوار الأخرى. هناك نقطة في الطور G1 تسمى نقطة التقييد restriction point حيث تتهيأ الخلية بعدها للدخول إلى الطور S، وبعدها أيضاً لا حاجة إلى عوامل النمو الانقسامية لإكمال اصطناع الـ DNA. غالباً ما تبدأ الخلايا عملية اصطناع الـ DNA خلال ساعتين إلى ثلاث ساعات من عبور النقطة R؛ وبذلك يقسم الطور G1 إلى قسمين: ما قبل R وما بعد R.

حين تصل إشارات النمو الانقسامية والتي تُدخل الخلايا في وضع الهمود quiescence إلى الطور G1: يزداد إنتاج السيكلينات - ولاسيما من النمط Cyclin D (D1,D2,D3)– خلال المرور عبر الطور G1، ويستمر إنتاجها ما دامت عوامل النمو الانقسامية مستمرة بالوصول إلى الخلية.

يرتبط بعدها السيكلين D بالسيكلين المعتمد على الكيناز CDK4,6 مشكلاً المعقدات التالية: cyclin D /CDK4 and cyclin D /CDK6 حيث يتم تنشيط المعقدين السابقين بفعالية كينازية تدعى CAK؛ ليصبح كل من المعقدين السابقين فعالاً.

ويتألف CAK من معقد من cyclin/CDK أيضاً يتكون من cyclin H وCDK7، ويقوم CAK بتفعيل المعقدات السابقة من خلال فسفرة الحمض الأميني التريونين threonine في الموقع 172 من CDK.

حالما يتفعل المعقد cyclin D/CDK4,6 يقوم بفسفرة بروتين الريتينوبلاستوما retinoblastoma protein (pRb). إن فسفرة بروتين الريتينوبلاستوما عند النقطة R أو بالقرب منها يؤدي إلى تحررها من وظيفتها الكابحة للنمو والانقسام وبالتالي تحرر عوامل الانتساخ وعلى رأسها E2F. يقوم عامل الانتساخ E2F بدوره في تحرر عوامل الانتساخ الأخرى وتحريض الجينات اللازمة لإنتاج البروتينات الضرورية لعبور الخلية من الطور G1 إلى الطور S.

من السكلينات التي لها شأن مهم في السيطرة على الطور G1 السيكلين E الذي يتم اصطناعه في مرحلة لاحقة للسيكلين D حيث يصل الذروة في مرحلة متأخرة من الطور G1.

ويشكل السيكلين E معقداً مع CDK2 بالشكل / cyclin E CDK2 الذي يتفعل بدوره من خلال CAK حيث يسهم المعقد الفعال بفسفرة البروتين pRb في مرحلة متأخرة من الطور G1.

يعدّ البروتين pRb مفتاح السيطرة على دورة حياة الخلية؛ ولاسيما بوجود البروتينات المتعلقة به مثل P107 and p130 والتي أثبتت الملاحظة المخبرية قدرتها على الارتباط بعوامل الانتساخ مثل E2F الذي يتألف بدوره من خمسة أنواع: E2F1,E2F2,E2F3,E2F4,E2F5 وهي تؤلف مثنوياً مغايراً heterodimer مع عوامل انتساخ أخرى هي -DP-1,DP-2,DP 3، ويعمل هذا المثنوي المغاير المؤلف من DP/E2F على الارتباط بالـ DNA وتنشيط جينات عوامل النمو والانتساخ الضرورية للعبور إلى الطور S.

من أهم النتائج الناجمة عن تفعيل الجينات بفعل تنشيط عوامل الانتساخ هو إنتاج عدة بروتينات لها شأن مهم لاحقاً في الطور S إنزيم dihydrofolate reductase أو مختزلة ثنائية الفولات (DHFR)، α DNA polymerase وthymidine kinase.

وكما ذكر سابقاً من الضروري وجود بروتينات مثبطة لتطور الدورة الخلوية، فالانقسام لا يستمر إلى مالا نهاية في الأجسام السليمة؛ إذ إن وجود بروتينات من زمرة p27

وp21 وp57 كفيل بإيقاف تطور الخلية من الطور G1 إلى الطور S. إن حصول أي أذية في الـ DNA يؤدي إلى توقف الخلية في الطور G1 بسبب زيادة تفعيل الجين P53 الذي يؤدي إلى زيادة تعبير p21WAF1/CIP1 الذي يسهم في تثبيط cyclin E/CDK2؛ مما يؤدي إلى توقف الدورة الخلوية في الطور G1.

الطور S:

حين تدخل الخلية الطور S لابد من انتساخ لكامل الـ DNA الخاص بها؛ إذ لا يتوقف الانتساخ إلا بانتهاء العملية السابقة برمتها، ويتم كل ذلك خلال بضع ساعات يسهم فيها الإنزيم الأساسي في عملية الانتساخ، وهو DNA polymerase الذي له ثلاثة أنواع (a,δ,ε).

يستخدم هذا الإنزيم أحد الشريطين كأساس، ويستمر بالنسخ مستخدماً النوكليوتيدات التي تنتجها الخلية، ويحدث خطأ واحد لكل ١٠٠,٠٠٠ إلى ١٠٠٠,٠٠٠ نوكليوتيد تم انتساخه: مما سيقود في حال بقائه دون تصحيح إلى حوالي ١٠٠٠ إلى ١٠,٠٠٠ طفرة في كل دورة انتساخ، ومن أجل هذا الغرض يقوم DNA polymerase بوظيفة التحقق من النوكليوتيدات التي تم انتساخها، فينزع النوكليوتيدات غير المرغوبة بفعل إنزيم exonuclease الذي يسهم بإنقاص معدل الأخطاء نحو ألف ضعف: لتأتي بعدها آلية إصلاح الـ DNA التي تسهم بإنقاص الأخطاء الناجمة عن انتساخ الـ DNA إلى أقل مستوياتها.

إضافة إلى مشكلة الأخطاء في عملية الانتساخ تواجه الخلية تحدياً آخر، وهو مسألة السرعة في الانتساخ: إذ من المفترض انتساخ أكثر من ٣ بلايين نوكليوتيد خلال بضع ساعات؛ وبالتالي فإن شوكة انتساخ واحدة تحتاج إلى شهر كامل في حال استطاعت انتساخ ٣٠٠٠ أساس في كل دقيقة، لذلك تواجه الخلية هذه المعضلة من خلال بدء انتساخ المادة الجينية في مناطق متعددة وفي الوقت نفسه بحيث يتم انتساخ السلسلة القيادية على نحو مستمر في حين تنتسخ السلسلة المتلكئة على نحو متقطع بحيث يتم ملء الفراغات التي تتركها السلسلة المتلكئة من خلال شرائط أوكازاكي.

في نهاية كل عملية انتساخ تفقد بعض الأسس من طرفي الشريط: مما يؤدي إلى تقاصر في المادة الوراثية فيما لو مضى هذا الفعل من دون تصحيح، وهنا يأتي دور القسيم الطرفي (التيلومير telomere)، وهي شرائط من الـ DNA غنية بالغوانين والسيتوزين توجد في أطراف الصبغيات، وتعمل كأساس لعمل التيلوميراز telomerase، وهو إنزيم يقوم بإطالة التيلومير؛ وبالتالي تعويض النقص الحادث في المادة الوراثية بعد كل دورة انقسامية. وحين عدم وجود التيلوميراز؛ عندها ستكون الـ DNA قادرة على الانتساخ مرات عدة قبل أن تفقد تسلسلات نوكليوتيدية مهمة منها، وعند تكرار العملية ستكون الخلية غير قابلة للحياة.

هذا ومن المعروف أن عملية التقدم في العمر أو الشيخوخة ناجمة عن الفقدان المستمر وغير القابل للتعويض في التيلوميراز الحاصل في الخلايا الطبيعية. أما الخلايا الورمية فيبدو أنها طورت آلية خاصة تتمكن من خلالها من التعبير المستمر عن التيلوميراز؛ وبالتالي تكتسب قدرته الأبدية ومقاومة الموت.

بقي أن يُذكر أن عملية الانتساخ تبدأ من خلال التأثير الإيجابي للمعقد cyclin A/CDK2 في بداية الطور S والمع[illegible] cyclin A/cdc في وقت متأخر من الطور المذكور.

الانتقال من الطور G2 إلى الطور M:

حالما تنسخ الخلية مادتها الوراثية على نحو كامل ي[illegible] دور فصل المادة الوراثية وتوزيعها على نحو متساوٍ بين خلي[illegible] جديدتين، في معظم الخلايا هناك فترة الفجوة الثاني[illegible] G يتم من خلالها التأكد من الانتساخ الجيد للمادة الو[illegible] إضافة إلى تشكل المعقد cyclin B/cdc2 حيث يتم اص[illegible] cyclin B في أواخر الطور S وبداية الطور G2، ويكون [illegible] بشكله غير المفسفر الذي لا يلبث أن يتفعل من خلال فس[illegible] عند التريونين 161.

الانتقال من الطور M إلى الطور G1:

حالما تدخل الخلية إلى الطور الانقسامي الأول [illegible]hase يتم تفكيك معقدات cyclin B؛ ما يؤدي إلى دخول ال[illegible] طور الصعود anaphase. خلال الطور الانقسامي تت[illegible] الصبغيات، وتنفصل، ومن ثم تعود وتتكثف من جديد [illegible] انفصالها حيث تتضاعف أقطاب المغزل، وتنفصل، وته[illegible] إلى طرفي النواة للمساهمة في عملية الانفصال، وأخ[illegible] تحصل تغيرات تصيب الغشاء النووي: ليتلاءم مع و[illegible] خليتين جديدتين.

رابعاً- الاستماتة apoptosis:

تموت الخلايا إما من خلال الأذية وإما الانتحار: وبكل[illegible] أخرى إما من خلال النخر وإما الاستماتة الخلوية، وه[illegible] عمليتان مختلفتان من الناحية الفيزيولوجية حيث يحص[illegible] النخر تالياً لأذية ما في حين تحصل الاستماتة الخلو[illegible] بسبب الانتحار.

● **النخر الخلوي:** يحصل بسبب أذية ما مرافقاً لظروف

غير فيزيولوجية تتعارض وحياة الخلية مثل نقص الأكسجة والانسمام. يحصل النخر الخلوي بسبب ثقوب وتمزقات في الجدار الخلوي؛ مما يؤدي إلى فقد مركب الطاقة ATP مؤدياً إلى تحرر إنزيمات الخلية وخروجها؛ لتكون على تماس مباشر مع الخلايا المجاورة محرضة تفاعلاً التهابياً شديداً.

● **الاستماتة الخلوية:** يحصل الموت الخلوي هنا على نحو منظم تحت سيطرة جينية تؤدي إلى تقطع الكروماتين وتضاؤل حجم السيتوبلازما وحصول تقطعات صغيرة في الـ DNA، ويكون مصير الخلية البلعمة من دون أي أذى للجدار الخلوي، وتحتاج هذه العملية إلى طاقة تأخذها من الـ ATP.

للاستماتة الخلوية سبيلان: داخلي معتمد على المتقدرات والسيتوكروم C وخارجي عن طريق مستقبلات الاستماتة الخلوية، وكلا السبيلين بحاجة إلى caspases، وهي بروتينات ؤلفة في تركيبها من حمضي السيستيئين والاسبارتات.

■ السبيل الداخلي: يحتوي الغشاء الداخلي للمتقدرات لخلايا السليمة على البروتين Bcl-2 وهو جين ورمي. إن ية للخلية من الداخل (مثل التأثير المؤذي لجذور الا جين الحرة) تؤدي إلى تنشيط Bcl-2 للبروتينات المت ة به مثل BAX الذي يحفر ثقوباً داخل أغشية المتق لتحرير السيتوكروم C الذي يرتبط بدوره بالبروتين af-1 و العامل المنشط لبروتياز الاستماتة الخلوية (apoptosis protease activating or-1). وباستعمال الطاقة المقدم ن ATP تتراكم هذه المعقدات لتشكيل ما يسمى بجسيم لاستماتة apoptosomes التي ترتبط بـ caspase-9 وهو و من عشرات البروتيازات التي تسهم في عملية الاستما خلوية، وقد اكتسبت اسمها؛ لأنها تعمل على

الشكل (٧) الاستماتة

تقطيع البروتينات عند حمض الاسبارتيك. يقوم البروتياز السابق بتقطيع البروتينات قدر المستطاع إضافة إلى تنشيط البروتيازات الأخرى، ومن أهمها caspase-3 and caspase-7. يستمر شلال هضم البروتينات بالعمل مؤدياً إلى تفكيك بروتينات السيتوبلازما، وتستمر العملية السابقة حتى تحطيم الـ DNA وبلعمة الخلية كما هو موضح في الشكل (٧).

■ **السبيل الخارجي:** يحوي الغشاء الخلوي مستقبلات الاستماتة ومن أهمها Fas وTNF. فحالما تصل إشارات الاستماتة الخلوية إلى الخلية تقوم هذه المستقبلات بنقل الإشارات القادمة إلى السيتوبلازما؛ ما يؤدي إلى تنشيط caspase-8 الذي يشابه caspase-9 في تنشيطه شلال الاستماتة الخلوية، ومن ضمنها البروتيازات caspase-3؛ وبالتالي بلعمة الخلية كما هو موضح في الشكل (٨).

والجينات التي تتحكم بالاستماتة الخلوية هي:

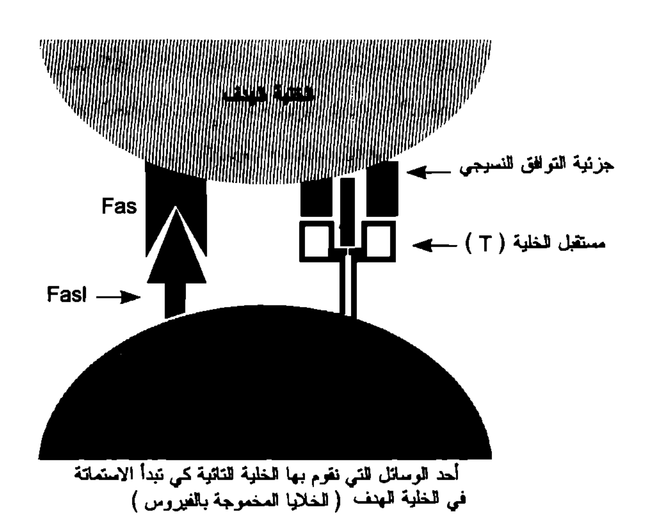
● الجينات التي تحرض الاستماتة الخلوية: BAX، p53.

● الجينات التي تثبط الاستماتة الخلوية: Bcl-xL، Bcl-2.

خامساً- الجينات الورمية والجينات الكابتة للأورام oncogenes and tumor suppressor genes:

من أهم الجينات الورمية RAS، ومن أهم الجينات الكابتة للأورام P53.

● **RAS:** تم اكتشافه لأول مرّة بعد ملاحظة انتقاله عبر فيروسات الساركوما في الجرذان، وقد تم كشف أول نشاط كيميائي حيوي له من خلال ارتباطه بغوانين نوكليوتيد. إن كشف الشكل الفعال للـ RAS في أورام المثانة البولية كان أول كشف لجين ورمي بشري حيث تم كشف أول طفرة نقطية



الشكل (٨) يوضح أحد الوسائل التي تقوم بها الخلية التائية؛ كي تبدأ الاستماتة في الخلية الهدف (الخلايا المخموجة بالفيروس)

تصيب جيناً ورمياً بشرياً بحيث يتم استبدال الحمض الأميني فالين مكان الحمض الأميني غليسين عند الموقع رقم ١٢. إن الطفرات النقطية المؤدية إلى تنشيط RAS تصيب الأحماض الأمينية في المواقع ٥٩ و١٣ و١٢ و٦١ حيث تعمل هذه الطفرات على حلمهة الغوانين ثلاثي الفوسفات التابع للجين المذكور مؤدياً إلى إعطائه الطاقة اللازمة لتنشيطه، وهكذا يتم تنشيط RAS على نحو مستمر بصورة يوفر معها الجين الطافر مقاومة على GTP-ase، وهو الإنزيم الذي يحرم الجين من الطاقة اللازمة لتفعيله. من أهم الأمراض التي يحصل فيها طفرة على RAS هو الورم الليفي العصبي، ومن أهم أشكاله داء Von Recklinghausen الذي يحصل بنسبة ١-٣٠٠٠: إذ إن نصف الحالات تأتي بطفرات جديدة كما أن نفوذية الجين بحدود ١٠٠٪ وتنتقل بشكل خلة جسدية سائدة على الصبغي 17q. تم عزل الجين المسؤول عن داء فان ريكلينغهاوزن وسُمّي NFI.

● **P53**: من أهم الجينات الكابحة للأورام على الإطلاق، تم اكتشافه للمرة الأولى بوصفه مستضداً ورمياً في الخلايا التي أصيبت بفيروس SV-40. يتوضع موقع P53 على الذراع الصغير للصبغي السابع عشر 17q، وهو من أكثر الجينات التي تتعرض للتبدلات في الأورام البشرية حيث يبدي نحو ٧٥٪ من سرطانات القولون تبدلات في الجين المذكور. كما تلاحظ تبدلات مماثلة في متلازمة لي- فراوميني-Li Fraumeni syndrome حيث يولد المريض بطفرة في أليل واحد، ومع حصول الورم تتطور طفرات تصيب كلا الأليلين. من المعروف تدخل P53 في السيطرة على الاستماتة الخلوية ونقاط ضبط الدورة الخلوية؛ إذ إن أي تأذٍ في الـ DNA يؤدي إلى تراكم P53 وتوقف الدورة الخلوية بين G1/S في حين تفتقد الخلايا التي لا تحتوي على P53 سليم لهذه الخاصية. يعمل P53 على تثبيط معقدات السيكلين والكيناز/cyclin CDK، وبالتالي إيقاف تطور الدورة الخلوية من G1 إلى S.

سادساً- تولد الأوعية angiogenesis:

يسهم تولد الأوعية في العمليات الطبيعية والمرضية، فمن العمليات الطبيعية تكون الجنين والدورة الطمثية وشفاء الجروح. أما العمليات المرضية فمنها التهاب المفاصل الرثياني والصداف والأورام على سبيل المثال.

يحتاج نمو الخلايا - كما هو معروف - إلى عوامل مغذية تراوح من الشوارد إلى أعقد أنواع البروتينات اللازمة لتكاثرها وانقسامها كما هو الحال في الخلايا الورمية التي طورت تقنية تولد الأوعية التي تمكنها من جلب المزيد من المواد اللازمة لتطورها وانقسامها إضافة إلى تمكينها من إعطاء نقائل بعيدة.

تشتمل عملية تولد الأوعية على المراحل التالية:

١- تحريض خلايا البطانة الوعائية من خلال عوامل النمو التي تطلقها الخلايا الورمية.

٢- إطلاق البروتيناز الفلزية المطرسية matrix metalloproteinase (MMP).

٣- تدرك الغشاء القاعدي.

٤- هجرة الخلايا البطانية الوعائية.

٥- تكاثر خلايا البطانة الوعائية.

٦- تشكل لحمة أو مطرس جديدة.

وتتم السيطرة على هذه العملية بدقة متناهية من خلال التوازن بين منشطات تولد الأوعية ومثبطاته كالتالي:

منشطات تولد الأوعية:

١- عوامل النمو البطانية الوعائية vascular endothelial growth factors (VEGF).

٢- عوامل نمو الأرومة الليفية الحمضية والأساسية aFGF، bFGF (acidic and basic fibroblast growth factor).

٣- Angiogenin and angiotropin.

٤- عامل النمو البطاني endothelial growth factor (EGF).

مثبطات تولد الأوعية:

١- Thrombospondin-1.

٢- Angiostatin.

٣- Endostatin.

في حالة النسج السليمة تميل كفة الميزان باتجاه العوامل المثبطة لتولد الأوعية حتى الحاجة إلى تولد أوعية جديدة، في حين تستطيع الخلايا الورمية إمالة الكفة باتجاه تولد جديد ومستمر للأوعية.

دور عامل نمو البطانة الوعائية (VEGF):

يفرز هذا العامل من قبل النسج التي تحتاج إلى أوعية جديدة كما يفرز من قبل الخلايا الورمية على نحو موازٍ، وهو نوعي جداً لخلايا البطانة الوعائية؛ إذ يرتبط بمستقبلات التيروزين كيناز على الغشاء السطحي لخلايا البطانة الوعائية.

تؤدي فسفرة المستقبلات المذكورة إلى تفعيلها؛ وبالتالي نقل الإشارة وتضخيمها مما يؤدي في نهاية الأمر إلى تكاثر الخلايا البطانية؛ وبالتالي تنشيط إفراز بروتيناز اللحمة

الفلزية المطرسية matrix metalloproteinase (MMP)، هذه الإنزيمات تقوم بتخريب الغشاء القاعدي للمطرس المجاور إضافة إلى زيادة النفوذية الوعائية وحفر ثقوب عميقة وسراديب يتم رصفها فيما بعد بالخلايا البطانية: لتكون في النهاية أساساً للأوعية الجديدة التي تم تكوينها.

يتم تحريض تولد الأوعية في حالة الأورام من خلال تعرض النسج لنقص الأكسجة: الشيء الذي يعكس حاجتها إلى الغذاء ,يحرض نقص الأكسجة عوامل الانتساخ، وأهمها HIF التي تسهم في زيادة انتساخ الجين HRE الذي يحرض إنتاج عوامل النمو اللازمة لعملية تولد الأوعية وعلى رأسها VEGF.

من العوامل التي تساعد أيضاً على تولد الأوعية حدوث تنشيط الجينات الورمية، وأهمها H-RAS التي تنشط وتزيد في إنتاج VEGF and bFGF يمكن بالتوازي حصول طفرة مثبطة للجينات المثبطة للأورام، ومنها P53؛ مما يؤدي إلى إفلات الجينات الورمية من السيطرة؛ وبالتالي تزايد إنتاج العوامل المنشطة لتولد الأوعية.

التطبيقات السريرية: من خلال التجارب السريرية التي تم إجراؤها لدى حيوانات التجربة؛ أدى إعطاء مضادات تولد الأوعية إلى تراجع حجم الأورام التي تم إحداثها في مرحلة سابقة. قاد هذا الاستنتاج إلى فكرة توظيف مضادات تولد الأوعية في علاج الأورام. من الأهداف المحتملة لمضادات تولد الأوعية محاولة تثبيط عوامل النمو الخاصة بالبطانة الوعائية، وتثبيط عامل نمو خلايا الأرومة الليفية وتثبيط حالاّت البروتينات الفلزية المطرسية؛ إضافة إلى تثبيط تكاثر الخلايا البطانية وهجرتها. وفيما يلي بعض الأدوية المستخدمة بوصفها مضادات تولد الأوعية:

١- Angiostatin.

٢- Avastin (bevacizumab).

٣- Celebrex (celecoxib).

٤- Endostatin.

٥- Metaret (suramin).

٦- Thalidomide.

وبائيات السرطان

منال قهوجي

أولاً- طرق الدراسات الوبئياتية:

الوبائيات هي دراسة حالة صحية معينة والعوامل المؤثرة فيها، إضافة إلى دراسة هذه الحالة في مجموعة صحية معينة ومقارنتها بمجموعة صحية شاهدة. طبقت هذه الدراسات الوبئياتية منذ زمن بعيد على السرطان كدراسة HillوDoll التي أجريت في بداية الخمسينيات في بريطانيا على ٤٠٠٠٠ من الأطباء المدخنين وربطت في نهايتها بين سرطان الرئة والتدخين بغض النظر عن الآلية البيولوجية، ومن بعدها انتقلت الدراسات الوبئياتية لتقييم البرامج (البروتوكولات) العلاجية الجديدة على السرطان و تقييم سبل الوقاية وتحسين الإنذار.

تصنف الدراسات الوبئياتية في قسمين كبيرين: دراسات استنتاجية observational ودراسات تجريبية experimental. أما الدراسات التجريبية فتراعي موضوع العشوائية في مقاربتها للمشكلة (وعندما لا تكون عشوائية فيشار إليها بالدراسة شبه التجريبية quasi-experimental)، وفي الدراسة التجريبية يراعى حجم العينة ودراسة العوامل التي تؤثر في العلاقة بين مؤثر الدراسة (مثلاً الدواء الجديد) والنتيجة (شفاء أم لا) ومقارنة هذه النتائج بتلك التي للمجموعة الشاهدة placebo group . عملياً تستخدم الدراسات التجريبية في مقارنة البروتوكولات العلاجية المختلفة (العلاج الكيميائي منخفض الجرعة مقارنة بالعلاج المدرسي (الكلاسيكي) في لمفوما لاهودجكن) أو نجاعة سبل الوقاية (كتطبيق التاموكسيفن tamoxifen للنساء عاليات الخطورة لسرطان الثدي، أو إضافة الكاروتين للمرضى الذين لديهم خطورة حدوث سرطان آخر في الرأس والعنق بعد الإصابة بسرطان أولي في الرأس والعنق). إذاً فالدراسات التجريبية هي حجر الزاوية في تقييم العلاجات المختلفة وفائدتها طبياً.

أما الدراسة الاستنتاجية فلا تهتم بإنشاء مجموعة بحث محددة، وإنما يراقب فيها الدارس ما يحدث أو ما حدث لمجموعة ما حين تعرضها لعامل ما والنتيجة. وتصنف الدراسات الاستنتاجية في قسمين آخرين: دراسات وصفية ودراسات **تحليلية**. أما الدراسة الوصفية فتركز على دراسة توزع المرض بين الأشخاص والأماكن والزمن. وهذه الدراسات تستخدم لإنشاء فرضيات؛ في حين تستخدم الدراسات التحليلية لإثبات هذه الفرضيات.

الدراسات الوصفية:

هي التي تدرس تواتر حدوث المرض frequency، ومن أهمها: دراسة شيوع المرض prevalence ومعدلات وقوعه incidence ونسبة وفياته mortality.

- الشيوع prevalence: هو مجموع الناس المصابين بالمرض من ضمن مجموعة أكبر منها في فترة زمنية محددة، ويحسب بتقسيم عدد الحالات المصابة على عدد السكان الكلي.
- أما معدل الوقوع فيقسم قسمين: الوقوع التراكمي ومعدل كثافة الوقوع.

الوقوع التراكمي: هو عدد الحالات الجديدة المصابة من العدد الكلي ضمن فترة زمنية محددة. ومعدل كثافة الوقوع: هو معدل الوقوع اللحظي.

- نسبة الوفيات: هي مفهوم مشابه لمعدل الوقوع ولكن من حيث الوفيات بدلاً من الحالات الجديدة، وهي أسهل حساباً من معدلات الوقوع بسبب سهولة الحصول على البيانات، كما يمكن الاعتماد عليها أكثر من الاعتماد على معدلات الوقوع بسبب مصداقيتها الأعلى، ولكن من جهة أخرى تعتمد على فوعة المرض والفترة الفاصلة بين الإصابة والموت.

إن الاختلاف الحادث في الوقوع على مر الزمن وبين الجماعات المختلفة والمناطق المختلفة هو الذي يؤدي إلى الفرضيات حول عوامل الخطورة المفترضة للمرض.

تعتمد نوعية الدراسات الوصفية على نوعية المعلومات المجموعة التي تعتمد هي أيضاً على النظام الطبي وعلى مصداقية التقارير الطبية ودقة الأرقام والمعلومات الموجودة فيها؛ والإثباتات النسيجية لنوعية الورم؛ وحجم العينة وإذا حصل هجرة داخل العينة منها أو إليها.

يوفر برنامج المراقبة والوبائيات والنتائج النهائية surveillance, epidemiology, and results (SEER) لمؤسسة السرطان الوطنية National Cancer Institute (NCI) مصدراً جيداً للمعلومات حول حالات السرطان الجديدة والبقيا في الولايات المتحدة. بدأت هذه المؤسسة عام ١٩٧٣ وأخذت بعد ذلك بالتوسع إلى أن غطت مناطق واسعة من الولايات المتحدة بحيث تعطي إحصائيات عن مجمل الولايات المتحدة بغض النظر عن وضع هذه المناطق اجتماعياً وتعليمياً. توفر

بيانات الـ SEER معلومات حول معدلات الوقوع والبقيا ونسبة الوفيات إضافة إلى خصائص هذه السرطانات (مكانها وشكلها ومراحلها)، كما توفر منظمة الصحة العالمية WHO والوكالة الدولية لأبحاث السرطان IACR الأبحاث الكافية لتقييم الانتشار الجغرافي لأنواع السرطانات ونسب الوفيات المختلفة تبعاً للمناطق. يراعى في هذه البيانات الاختلافات الموجودة أصلاً في معدلات الأعمار بين المناطق المختلفة والاختلافات المرافقة في نسب حدوث السرطان؛ وتراعى أيضاً الفوارق الزمنية عند إجراء هذه الدراسات من حيث اختلاف نسب الحدوث تبعاً لأوقات السنة للمجموعة العمرية نفسها. مثال ما سبق زيادة تشخيص سرطان الموثة حين بدء استخدام تحليل الواسم النوعي لسرطان الموثة PSA خلال فترة زمنية محددة، وهذه الزيادة لا تعبر عن زيادة في الحدوث وإنما عن زيادة تشخيص الحالات المخفية سابقاً، وكذلك زيادة تشخيص سرطانات الغدة النكفية واللثة وقاع الفم بسبب زيادة التشخيص برشافة الإبرة الدقيقة FNA وزيادة العناية الطبية بالصحة الفموية.

الدراسات التحليلية:

١- الدراسات البيئية: تعتمد - كما في الدراسات التجريبية - على دراسة مجموعة من الأشخاص. وهي دراسة سهلة نسبياً لسهولة قياس التعرض لعامل معين وقياس نتيجة هذا التعرض. ومن جهة أخرى ليس بالضرورة أن تكون هذه العوامل المتغيرة سبباً في تغير نسب السرطان في هذه المجموعة. ولما كانت هذه الدراسات تجري في بلدان مختلفة فلا يمكن الاعتماد عليها تماماً واستنتاج معطيات ثابتة حول علاقة البيئة بالسرطان، ولكنها على أي حال تقدم معلومات مفيدة.

٢- الدراسات المقطعية: الدراسات التحليلية هي دراسات على الأشخاص، أما الدراسة المقطعية فهي المعلومات المستخلصة من دراسة مجموعة معينة في نقطة زمنية معينة، أو بتعبير آخر هي لقطة سريعة لما يجري في لحظة ما. وهي ذات قيمة كبيرة وتقدم معلومات يمكن دراستها لاحقاً، وهي تتبع محددات دقيقة لأجل استخلاص الدلائل السببية.

تقيم الدراسات عادةً التعرض للعامل المتهم والمرض الناجم عنه خلال فترة زمنية محددة، أما في الدراسة المقطعية فيدرس المرض والظواهر المصاحبة له؛ مثلاً ترافق سرطان الدماغ وزيادة نسبة الاكتئاب وهنا لا يُستنتج بالضرورة أن الاكتئاب هو سبب لسرطان الدماغ وإنما قد يكون وسيلةً لتشخيص المرض؛ أي في هذا النمط من الدراسات لا يُعرف السبب أو النتيجة.

تتأثر هذه الدراسات أيضاً بالمرضى الشافين من المرض لفترة زمنية محددة إذ لا يتم إدراجهم ضمن الدراسة، هذا ما يضع هذا النمط من الدراسات السببية المعتمدة على الدراسة المقطعية موضع شك في أحسن حالاتها، وهو ما يحدد قيمة الدراسات المقطعية وأيضاً البيئية إذ يتم وضعهما في حقل الدراسات الوصفية.

٣- دراسات المجموعات cohort: هي دراسة مجموعة من الأشخاص المصابين بمرض معين (أو بحالة صحية معينة) والمتعرضين لعامل معين ومتابعتها على فترة زمنية ومقارنة هذه المجموعة بمجموعة أخرى لم تتعرض لهذا العامل مع الأخذ بالحسبان تراجع الحالة المرضية أو تقدمها، وهي تهدف إلى بيان ارتباط المرض بالتعرض لعامل معين. هذا النوع من الدراسات أساسي في علم الوبائيات الاستنتاجي؛ ولاسيما إذا كانت الدراسة غير متحيزة ومهمة في العلاقة السببية بين العامل والمرض.

تجرى هذه الدراسة عند العاملين المعرضين لأخطار مهنية في بعض الصناعات؛ أو الناس الذين هم على خطورة عالية لبعض الأمراض. تعد دراسة المجموعة دراسة مستقبلية prospective أو متزامنة إذا بدأ الدارس بجمع العينة من الوقت الحاضر إلى المستقبل، وتعد الدراسة استعادية (راجعة) retrospective إذا كانت العينة المدروسة موجودة في الماضي بناء على معطيات موجودة لدينا حالياً وينتهي التقييم قبل مدة الدراسة أو في أثنائها. وتعد الدراسة ثنائية الاتجاه ambiderectional إذا كان جمع البيانات يذهب في كلا الاتجاهين. والنقطة التي تجمع هذه الأنواع الثلاثة من الدراسات هو أن العينة المجموعة كانت خالية من المرض في البداية ثم تتم دراسة تعرضها لعامل معين. إن العامل الزمني أساسي في هذه الدراسات؛ إذ قد تمتد الدراسة من عدة أيام إلى عدة عقود.

لدراسة المجموعات العديد من المزايا، فهي الوسيلة المؤكدة لمعرفة معدلات الوقوع وتأكيد العلاقة بين التعرض والمرض، كما تمكن من دراسة العلاقة بين التعرض لهذا العامل والعديد من الأمراض. بيد أن الدراسة الاستباقية (المستقبلية) prospective مكلفة من الناحية المادية ومن ناحية الوقت، وتتطلب جهداً كبيراً في متابعة عدد كبير من المرضى في الوقت نفسه وإجراء الفحوص السريرية والمخبرية المتوالية على فترة زمنية طويلة. وقد يتم فقدان بعض

المرضى من الدراسة بسبب انتقالهم من منطقة الدراسة أو موتهم بأسباب لا تتعلق بالمرض المدروس. كما يتطلب هذا النوع من الدراسات عينة كبيرة وهو أمر متوافر إلى حد بعيد في السرطانات المختلفة.

٤- دراسات مراقبة الحالات الـ case-control:

وهي دراسات تشبه دراسات المجموعات cohort من حيث التصميم في تقييم العلاقة بين التعرض لأحد العوامل وحدوث المرض، فتقارن الملاحظات السابقة للحالات المعروفة بمجموعة الشاهد لتقييم الخطورة النسبية. إذاً فهدف هذه الدراسة مشابه لدراسات المجموعات ولكنها تختلف عنها بسرعة إجرائها وعدم الحاجة إلى متابعة العينة. ونقطة البداية في هذه الدراسة هي عينة من الناس نشأت عندها الحالة المدروسة، وبدلاً من دراسة مجموعة أخرى شاهد تُدرس عينة تعرضت للظروف نفسها ولم تتطور لديها الحالة المرضية.

ميزة هذا النوع من الدراسات هي سرعة إجرائها وكمية المعلومات المستخلصة منها.

ثانياً- إحصائيات السرطان:

أظهرت الاختلافات في معدلات الوقوع بين الأنواع المختلفة للسرطانات إمكان تجنب العديد منها. فمثلاً سرطان الثدي والقولون نادران في أرياف آسيا، ولكنهما يأخذان في الشيوع في المهاجرين إلى المدن أو المهاجرين إلى أوربا وأمريكا الشمالية. في حين أن نسبة سرطان المعدة والكبد عند الصينيين واليابانيين المهاجرين إلى كاليفورنيا أقل على نحو واضح مما في بلد المنشأ ولكنها أعلى من نسبتها في سكان المدينة الأصليين. هذه الاختلافات تفترض وجود تأثير للبيئة الاجتماعية والثقافية والسلوكية في معدلات حدوث السرطان.

من جهة أخرى إن مشكلة السرطان أصبحت غير محصورة في العالم الغربي وحده، ولكنها أصبحت أيضاً مشكلة في بلدان العالم الفقيرة والمتوسطة الدخل والتي تؤلف ٨٠٪ من سكان العالم بسبب تبني هذه الدول نمط العيش الغربي في العادات الغذائية ونقص النشاط الفيزيائي واستهلاك التبغ.

القياسات المتعلقة بالسرطان:

معدلات الوقوع والوفيات incidence and mortality rates: معدلات الوقوع والوفيات هي الأكثر استخداماً في مراقبة السرطان، وهي التي تصنف الحالات الجديدة المشخصة للسرطان والوفيات الناجمة عنها في عينة محددة وفي فترة زمنية معينة. أما معدل الوفيات فيقاس في عينة عددها ١٠٠.٠٠٠ مدة سنة.

لوحظ أن هذين المقياسين يتزايدان بشكل أسيٍ مع العمر ، لذلك تكون جميع بيانات الوقوع والوفيات مرتبطة بالعمر.

الشيوع prevalence: معدل الوقوع هو الذي يحسب عدد حالات السرطان الجديدة في فترة محددة وفي عينة محددة، أما الشيوع فهو الرقم الذي يشير إلى عدد حالات السرطان جميعها القديمة والحديثة، أي الحالات المشخصة حديثاً والتي تخضع للعلاج والتي خضعت للعلاج في فترة ما في حياتها.

ورقم الشيوع يتغير تبعاً للعمر ولمعدلات الوقوع ولنسبة البقيا في السرطانات المختلفة.

وعلى مستوى العالم إن السرطان الأكثر شيوعاً في النساء هو سرطان الثدي ٣٤٪، ثم سرطان عنق الرحم ١١٪. أما في الرجال فالسرطان الأكثر شيوعاً هو سرطان الموثة ٢١٪، ثم سرطان القولون والمستقيم ١٣٪. أما نسبة شيوع سرطان الدرق عند النساء فغير معروفة ولكنها عالية ونسب الشفاء فيها أيضاً عالية بعكس سرطان المري الذي نسب وقوعه عالية ولكنه مميت على نحو كبير. ونسب البقيا المنخفضة في سرطان الرئة تفسر نسب الشيوع المنخفضة لسرطان الرئة بالرغم من معدلات الوقوع العالية و ذلك بسبب أن سرطان الرئة ما يزال السرطان القاتل الأول.

وعلى نحو عام إن نسبة شيوع السرطانات عند الإناث أعلى منها عند الذكور مع أن نسب الوقوع أعلى عند الذكور منها عند الإناث، وذلك بسبب أن النساء يعشن عمراً أطول من الرجال وأن نسب البقيا لديهن أعلى.

احتمال حدوث السرطان:

هو أحد المعايير المتبعة لمعرفة خطورة السرطان في مجتمع ما. ففي الولايات المتحدة- مثلاً- احتمال بأن يكون حدوث سرطان الرئة عند الرجال على مدى العمر ٧,٧٪؛ أي إن واحداً من كل ١٣ رجلاً سيصاب بسرطان الرئة. هذه الأرقام تختلف أيضاً تبعاً للعمر؛ إذ إن معظم السرطانات في البلدان المتقدمة تحدث بعد عمر الـ ٦٤.

توضح الجداول (١ و ٢ و٣) ترتيب السرطانات بحسب معدلات الوقوع وإحداثها للوفيات.

- في العالم ٢٠٠٧: (الجدول ١).
- في البلدان المتطورة ٢٠٠٧: (الجدول ٢).
- في البلدان الآخذة بالتطور ٢٠٠٧: (الجدول ٣).

يبين الجدول (٤) نسب شيوع السرطانات المختلفة عالمياً.

السرطانات الأكثر شيوعاً		السرطانات الأكثر إحداثاً للوفيات	
رجال	نساء	رجال	نساء
الرئة والقصبات	الثدي	الرئة والقصبات	الثدي
الموثة	عنق الرحم	المعدة	الرئة والقصبات
المعدة	القولون والمستقيم	الكبد	عنق الرحم
القولون والمستقيم	الرئة والقصبات	القولون والمستقيم	المعدة
الكبد	المعدة	المريء	القولون والمستقيم
المريء	المبيض	الموثة	الكبد
المثانة	الرحم	ابيضاض الدم	المريء
التجويف الفموي	الكبد	المعثكلة	المبيض
لمفوما لاهودجكن	المريء	المثانة	المعثكلة
ابيضاض الدم	ابيضاض الدم	لمفوما لا هودجكن	ابيضاض الدم

الجدول (١) ترتيب السرطانات بحسب معدلات الوقوع وإحداثها للوفيات في العالم ٢٠٠٧

السرطانات الأكثر شيوعاً		السرطانات الأكثر إحداثاً للوفيات	
رجال	نساء	رجال	نساء
الموثة	الثدي	الرئة والقصبات	الثدي
الرئة والقصبات	القولون والمستقيم	القولون والمستقيم	الرئة والقصبات
القولون والمستقيم	الرئة والقصبات	الموثة	القولون والمستقيم
المعدة	الرحم	المعدة	المعدة
المثانة	المعدة	الكبد	المعثكلة
الكلية	المبيض	المعثكلة	المبيض
لمفوما لاهودجكن	الرحم	المثانة	الرحم
الكبد	لمفوما لاهودجكن	المريء	الكبد
المعثكلة	الميلانوما	ابيضاض الدم	ابيضاض الدم
ابيضاض الدم	المعثكلة	الكلية	لمفوما لا هودجكن

الجدول (٢) ترتيب السرطانات بحسب معدلات الوقوع وإحداثها للوفيات في البلدان المتطورة ٢٠٠٧

السرطانات الأكثر شيوعاً		السرطانات الأكثر إحداثاً للوفيات	
رجال	نساء	رجال	نساء
الرئة والقصبات	الثدي	الرئة والقصبات	عنق الرحم
المعدة	عنق الرحم	الكبد	الثدي
الكبد	المعدة	المعدة	المعدة
المريء	الرئة والقصبات	المريء	الرئة والقصبات
القولون والمستقيم	القولون والمستقيم	القولون والمستقيم	الكبد
الموثة	الكبد	الموثة	المريء
التجويف الفموي	المريء	ابيضاض الدم	القولون والمستقيم
المثانة	المبيض	التجويف الفموي	المبيض
ابيضاض الدم	التجويف الفموي	لمفوما لاهودجكن	ابيضاض الدم

الجدول (٣) ترتيب السرطانات بحسب معدلات الوقوع وإحداثها للوفيات في البلدان الآخذة بالتطور ٢٠٠٧

البقيا survival:

هو معدل المرضى الذين يبقون على قيد الحياة فترة زمنية بعد التشخيص؛ عادة بعد خمس سنوات، وذلك مقارنة بعينة مماثلة بالعمر غير مصابة بالسرطان.

يوضح الجدول (٥) نسب البقيا خمس سنوات لبعض السرطانات في أوربا وأمريكا للرجال والنساء الأكبر من ١٥ سنة..

رجال	نساء
١- الموثة ٢١٪	١- الثدي ٢١٪
٢- القولون والمستقيم ١٣٪	٢- عنق الرحم ١١٪
٣- الرئة ٨٪	٣- القولون والمستقيم ١٠٪
٤- المعدة ٨٪	٤- الرحم ٦٪
٥- المثانة ٨٪	٥- المبيض ٤٪
٦- التجويف الفموي ٤٪	٦- المعدة ٤٪
٧- لمفوما لاهودجكن ٤٪	٧- الرئة ٣٪
٨- الحنجرة ٣٪	٨- الدرق ٣٪
٩- الكلية ٣٪	٩- ميلانوما الجلد ٣٪
سرطانات باقي الأماكن ٢٨٪	سرطانات باقي الأماكن ٢٨٪

الجدول (٤) نسب شيوع السرطانات المختلفة عالمياً

وتختلف معدلات الحدوث والوفيات تبعاً للمناطق الجغرافية؛ إذ تكون أعلى معدلات حدوث في أمريكا الشمالية وأقلها في شمالي إفريقيا وغربيها. وقد تكون هذه الاختلافات في معدل الحدوث كبيرة جداً وتبلغ في بعض المناطق أربعة أمثال عند الرجال وثلاثة أمثال عند النساء مما هي عليه في مناطق أخرى.

يوضح الجدول (٦) النسب المئوية للسرطانات الأربعة الأساسية في مناطق العالم بحسب منظمة الصحة العالمية (W.H.O) لكلا الجنسين.

لا تعود الاختلافات السابقة إلى الاختلاف في معدلات الحدوث فقط وإنما أيضاً إلى عدم التشخيص أو عدم دقة التشخيص أو عدم كفاية التقارير.

كما يلاحظ أن ساركومة كابوزي هي الأكثر تشخيصاً في شرقي إفريقيا ووسطها ويعود ذلك إلى شيوع الأخماج الناجمة عن متلازمة نقص المناعة المكتسب (الإيدز) والأخماج بفيروس الحلأ البسيط ٨ ونقص العلاجات المضادة للفيروسات. كما أن زيادة معدلات حدوث سرطان الموثة في الولايات المتحدة (١٢٤ في كل ١٠٠٠٠٠) عما هي في بنغلادش مثلاً (٠,٣ في كل١٠٠٠٠٠) هي في جزء منها بسبب فعالية برامج المسح المطبقة.

البقيا ٥ سنوات	الولايات المتحدة		أوربا	
مكان الورم	رجال	نساء	رجال	نساء
الابيضاض النقوي الحاد A.L.L	٣٢,٠	٣١,٣	٢٤,٢	٢١,٦
الدماغ	٢٣,٤	٢٥,٨	١٦,٤	١٨,٥
الثدي (نساء)	–	٨٨,٥	–	٧٦,١
القولون	٦٥,٢	٦٢,٤	٤٩,٢	٥١,٠
الرحم	–	٨٤,١	–	٧٦,٠
المريء	١٥,٤	١٥,٩	٨,٥	١٠,٥
لمفوما هودجكن	٨٢,٨	٨٦,٦	٧٥,٢	٨١,٥
الكلية	٦٥,٢	٦٤,٦	٥٤,٢	٥٧,٢
الحنجرة	٦٥,٢	٥٧,٢	٦٠,٢	٦٦,٤
الابيضاض اللمفاوي المزمن C.L.L	٧٢,٦	٧٥,٢	٦٢,٢	٦٦,٤
الكبد	٩,٩	١١,٥	٦,٢	٦,٧
الرئة والقصبات	١٣,١	١٧,١	٩,٧	٩,٦
الميلانوما	٩٠,١	٩٣,١	٧٤,٨	٨٤,٣
الورم النقوي المتعدد M.M	٣٥,٤	٣٠,١	٢٨,٥	٣٣,٠
لمفوما لاهودجكن	٥٩,٩	٦٤,٨	٤٧,٧	٥٣,٧
التجويف الفموي والبلعوم	٥٧,٥	٦١,١	٢٨,٧	٤٣,٥
المبيض	–	٤٤,٤	–	٣٦,٧
الموثة	٩٩,٩	–	٦٥,٤	–
المعدة	٢٢,٧	٢٥,٦	٢٠,٠	٢٥,٤
الخصية	٩٥,٧	–	٩١,٤	–
الدرق	٩٤,٥	٩٧,٣	٧١,٨	٨١,٤
المثانة	٨٢,٨	٧٥,٤	٦٩,٥	٦٧,١
عنق الرحم	–	٧١,٦	–	٦٢,١

الجدول (٥) نسب البقيا خمس سنوات لبعض السرطانات في أوربا وأمريكا للرجال والنساء الأكبر من ١٥ سنة.

يلاحظ من الجدول أيضاً أن السرطانات المتعلقة بالتدخين (الرئة، والحنجرة، والتجويف الفموي، والمريء، والمثانة، والمعثكلة) تزيد عند استهلاك التبغ إلى ١٠ أمثال، كما تزيد نسبة السرطانات المتعلقة بالأخماج (٢٨٪) في البلدان الآخذة بالتطور عنها في البلدان المتقدمة (٨٪). وتسبب السرطانات نسبة وفيات أكبر في البلدان الآخذة

المنطقة	النسبة المئوية للإصابة الورمية			
شرقي إفريقيا	١- عنق الرحم ١٣,٧	٢- ساركوما كابوزي ١٣,٦	٣- الكبد ٨,٢	٤- المريء ٦,٧
وسط ُفريقيا	١- ساركوما كابوزي ١٧,٩	٢- الكبد ١٥,٨	٣- عنق الرحم ١٠,٤	٤- المعدة ٨,٩
شمالي إفريقيا	١- الثدي ١٣,٨	٢- المثانة ١٢,١	٣- الرئة ٦,٩	٤- عنق الرحم ٦,٩
إفريقيا الجنوبية	١- عنق الرحم	٢- الثدي ١٠,١	٣- الموثة ٨,١	٤- ساركوما كابوزي ٦,٣
غربي إفريقيا	١- الثدي ١٥,٢	٢- عنق الرحم ١٤,٩	٣- الكبد ١٠,٦	٤- الموثة ٧,١
منطقة الكاريبي	١- الموثة ١٤,٠	٢- الرئة ١٠,١	٣- الثدي ٩,٦	٤- عنق الرحم ٩,٤
أمريكا الوسطى	١- عنق الرحم ١١,١	٢- الثدي ٩,٣	٣- الموثة ٨,٨	٤- المعدة ٨,٣
أمريكا الجنوبية	١- الثدي ١٢,٢	٢- الموثة ١٠,٢	٣- المعدة ٨,٧	٤- عنق الرحم ٧,٧
أمريكا الشمالية	١- الموثة ١٦,٧	٢- الثدي ١٤,٦	٣- الرئة ١٤,٥	٤- القولون والمسقيم ١١,٧
شرقي آسيا	١- المعدة ١٨,٩	٢- الرئة ١٧,١	٣- الكبد ١٤,١	٤- المريء ٩,٦
جنوب شرقي آسيا	١- الرئة ١٣,٣	٢- الثدي ١١,١	٣- الكبد ٩,٢	٤- القولون والمستقيم ٨,٧
جنوب وسط آسيا	١- عنق الرحم ١٢,٦	٢- الثدي ١٠,٦	٣- التجويف الفموي ٩,٥	٤- الرئة ٦,٢
غربي آسيا	١- الثدي ١٢,٩	٢- الرئة ١٢,٨	٣- القولون والمسقيم ٧,٣	٤- المعدة ٦,٢
أوربا الشرقية	١- الرئة ١٦,٠	٢- القولون والمستقيم ١٢,٤	٣-الثدي ١١,١	٤- المعدة ١٠,٠
شمالي أوربا	١- الثدي ١٤,٥	٢- الرئة ١٣,١	٣- القولون والمستقيم ١٣,٠	٤- الموثة ١١,٢
جنوبي أوربا	١- الرئة ١٣,١	٢-القولون والمستقيم ١٢,٩	٣- الثدي ١١,٦	٤- الموثة ٧,٨
غربي أوربا	١- الثدي ١٤,١	٢- القولون والمستقيم ١٤,٤	٣- الموثة ١١,٦	٤- الرئة ١١,١
أستراليا/نيوزيلاندا	١- القولون والمستقيم ١٤,٤	٢- الثدي ١٣,٠	٣- الموثة ١٣,٢	٤- الميلانوما ٩,٦

الجدول (٦) النسب المئوية للسرطانات الأربعة الأساسية في مناطق العالم بحسب منظمة الصحة العالميةW.H.O لكلا الجنسين

بالتقدم بسبب التشخيص المتأخر حيث تكون فرص العلاج أقل.

عدد الناس الذين يتوقع أن يموتوا بسبب السرطان سيرتفع من ٦,٧ مليون في ٢٠٠٧ إلى ١٦ مليوناً في ٢٠٥٠، وذلك - في جزء منه - بسبب زيادة معدلات الأعمار المتوقعة، وزيادة استهلاك التبغ، وزيادة استهلاك الدهون المشبعة والأطعمة الغنية بالكالوري (الحريرات)، ونقص النشاط الفيزيائي في أثناء العمل وأوقات الفراغ. وبالتالي فإن ٧٥٪ إلى ٨٠٪ من السرطانات يمكن تجنبها.

السجل الوطني للأورام ٢٠٠٢-٢٠٠٦:

بلغ عدد سكان سورية لعام ٢٠٠٦ بحسب المجموعة الإحصائية السورية ١٨٧١٧٠٠٠ نسمة، منهم ٩٥٦٣٠٠٠ ذكور (٥١٪)، و٩١٥٤٠٠٠ إناث (٤٩٪).

وبلغت نسبة الذين تقل أعمارهم عن سن ٥ سنوات ١٣,٩٪، ونسبة الذين تقل أعمارهم عن ١٥ سنة ٣٩,٥٪، وأما الذين تزيد أعمارهم على الـ ٦٥ سنة فنسبتهم ٣,٣٪ فقط.

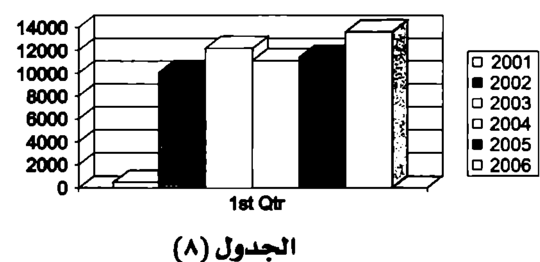
يوضح الجدول (٧) التوزع النسبي للسكان بحسب الفئات العمرية.

بلغ عدد حالات السرطان الجديدة المسجلة خلال الفترة الممتدة من ٢٠٠٢ إلى ٢٠٠٦ : ٥٨٧٤٣ حالة و يبين الجدول (٨) توزع الحالات بحسب السنوات.

العمر	ذكور	إناث	المجموع
٠ - ٤	١٣,٩	١٣,٨	١٣,٩
٥ - ٩	١٣,٦	١٣,٤	١٣,٥
١٠ - ١٤	١٢,٢	١٢,٠٠	١٢,١
١٥ - ١٩	١١,٧	١١,٧	١١,٧
٢٠ - ٢٤	١٠,٢	١٠,٤	١٠,٣
٢٥ - ٢٩	٧,٩	٨,٢	٨,١
٣٠ - ٣٤	٦,٥	٦,٧	٦,٦
٣٥ - ٣٩	٥,٦	٥,٨	٥,٧
٤٠ - ٤٤	٤,٧	٤,٧	٤,٧
٤٥ - ٤٩	٣,٧	٣,٥	٣,٦
٥٠ - ٥٤	٢,٩	٢,٩	٢,٩
٥٥ - ٥٩	٢,١	٢,٠	٢,٠
٦٠ - ٦٤	١,٦	١,٧	١,٧
< ٦٥	٣,٥	٣,٢	٣,٣

الجدول (٧)
التوزع النسبي للسكان بحسب الفئات العمرية.

السنة	عدد الحالات
٢٠٠١	٥٢٣
٢٠٠٢	١٠٠٣٢
٢٠٠٣	١٢١٥٨
٢٠٠٤	١١٠٧٩
٢٠٠٥	١١٣٥٧
٢٠٠٦	١٣٥٩٤
المجموع	٥٨٧٤٣



الجدول (٨)

يلاحظ من الجدول (٨) أن عدد الحالات المسجلة عام ٢٠٠٦ قد ارتفع إلى ١٣٥٩٤ حالة جديدة (٩٤ حالة لغير السوريين).

مكان الإصابة	العدد	النسبة ٪
١- الثدي	٨٨٥٥	١٥,٠٧
٢- اللمفومات	٤٥١٤	٧,٦٨
٣- الرئة	٤٤٩٥	٧,٦٥
٤- الابيضاضات	٤٤٥	٧,٥٨
٥- الجهاز العصبي المركزي	٣٧١٦	٦,٣٥
٦- المثانة	٣١٥٧	٥,٣٨
٧- العظام والنسج الرخوة	٣١٣٨	٥,٣٥
٨- الجلد	٢٩٠٩	٤,٩٦
٩- الدرق	٢٦١٢	٤,٤٥
١٠- القولون	٢٤٠٧	٤,٤١
١١- الموثة	٢٢٧٣	٣,٨٦
١٢- المعدة	٢١٩٧	٣,٧٥

الجدول (٩)

أما العدد الإجمالي خلال هذه السنوات فكان ٥٨٧٤٣ حالة جديدة، منها ٣٠٨٨٠ حالة للذكور أي بنسبة ٥٢,٦٪، و للإناث ٢٧٨٦٣ حالة جديدة أي بنسبة ٤٧,٤٪.

وتكون نسبة الحالات الجديدة وعددها لهذه الفترة بحسب الجدول (٩).

أما السرطانات الأكثر شيوعاً عند الأطفال (من الولادة حتى عمر الـ ١٤ سنة) فهي بحسب الجدول (١٠).

تراوحت نسبة توزع السرطانات في المحافظات السورية خلال هذه السنوات بين ٦٣ و ٧٣ حالة جديدة لكل ١٠٠٠٠٠

مكان الإصابة	العدد	النسبة ٪
١- الابيضاضات	١٤٨٠	٣١,١٦
٢- الجهازالعصبي المركزي	٩٧٥	٢٠,٥٢
٣- اللمفومات	٤٤٩٥	١٨,٨٣
٤- عظام ونسج رخوة	٦٨٩	١٤,٥
٥- الجهاز البولي	٣٠٥	٦,٤٢

الجدول (١٠)

نسمة من السكان، وهي تعد نسبة منخفضة بحسب التوقعات العالمية بحسب منظمة الصحة العالمية والوكالة الدولية لأبحاث السرطان؛ إذ من المتوقع أن تكون النسبة بحدود ١٠٠ حالة لكل ١٠٠٠٠٠ نسمة من السكان، وقد يكون سبب ذلك عدم الإبلاغ من قبل أطباء التشريح المرضي وبعض المستشفيات والعيادات الخاصة عن الحالات التي تشخص لديهم.

تم خلال عام ٢٠٠٦ جمع ١٣٥٩٤ حالة سرطانية جديدة من كل أنحاء القطر، منها ٧٣١٥ عند الذكور (٥٤,١٪)، و٦١٨٥ (٤٥,٩٪) عند الإناث، منها ٩٤ حالة لغير السوريين. وكان عدد الحالات عند الأطفال الذين هم تحت عمر الـ ١٥ سنة ١٢٢١ حالة جديدة بنسبة ٨,٩٪، وكانت النسبة فيمن تزيد أعمارهم على الـ ٥٩ سنة ٣٤,٧٪.

وقد احتل سرطان الرئة المرتبة الأولى عند الذكور بنسبة ١٣,٧٪ (١٠٠٨ حالة جديدة) من إجمالي الحالات، وأتت الابيضاضات في المرتبة الثانية بنسبة ١٠٪ (٧٣٤ حالة جديدة) وسرطان المثانة في المرتبة الثالثة بنسبة ٨,٩٪.

أما عند السيدات فكان سرطان الثدي هو الأول بنسبة ٣٠,٦٪ (١٨٥٠ حالة جديدة)، والابيضاضات في المركز الثاني بنسبة ٨,٧٪ (٥٤٠ حالة جديدة)، وسرطان جسم الرحم في المرتبة الثالثة بنسبة ٦,٩٪ (٤٣٣ حالة جديدة).

التشريح المرضي في الأورام

شريف السالم

تعاريف وتسميات:

الورم tumor يعني التنشؤ أو النمو الجديد neoplasia، وهو كتلة غير طبيعية من الأنسجة، نموها زائد وغير متناسق مع الأنسجة الطبيعية، تحافظ على صفاتها في النمو حتى بعد إزالة العامل المحرض المسبب لنشوئها. الأساس في منشأ الأورام كافة هو وجود تغيرات موروثة (جينية) تسمح بتكاثر غير منظم ومُفْرِط ومستقلٍ عن التنبيهات الفيزيولوجية الناظمة للنمو. يحدث الورم على حساب تحول أي خلية منواة في الجسم.

تدعى الخلية الورمية متحولة cell transformed بسبب استمرارها في التنسخ غير خاضعة على ما يبدو للمؤثرات المنظمة لنمو الخلية الطبيعية.

تقسم الأورام إلى حميدة (سليمة) benign وخبيثة malignant، والورم السليم يبقى موضعاً، ولا ينتشر إلى أماكن أخرى، فهو قابل للإزالة بالاستئصال الجراحي. بيد أن الأورام السليمة قادرة على إحداث كتل موضعة متعددة قد تكون مسؤولة في بعض الأحيان عن آفات خطيرة. أما الورم الخبيث فيدعى السرطان cancer، والأورام الخبيثة قادرة على غزو البنيات المجاورة وتخريبها؛ وعلى أن تنتقل إلى أماكن أخرى وتسبب الوفاة.

تصنف الأورام تبعاً للسلوك الورمي إلى حميدة أو خبيثة وتبعاً لاشتقاقها النسجي إلى ظهارية أو ضامة. وإذا لم يكن ذلك ممكناً فيمكن أن تصنف بحسب اسم الشخص الذي وصفها أول مرّة مثل (لمفومة بوركيت وساركومة يُوينغ).

يتم تصنيف الأورام بحسب اشتقاقها النسجي بالاعتماد على الفحص النسيجي الذي يسمح بتحديد نمط الورم type. يضم هذا التصنيف مثلاً: الأورام الناشئة من خلايا ظهارية، والأورام الناشئة من أنسجة ضامة وغيرها... ومن أجل تسمية الأورام السليمة في اللغة الإنكليزية تُضاف اللاحقة oma- إلى اسم الخلايا التي اشتق منها الورم. فالورم الغضروفي السليم يدعى بالأجنبية chondroma والورم الحليمي papilloma والورم الغدي adenoma والورم الشحمي lipoma.

تتألف الأورام السليمة من خلايا جيدة التمايز تشبه إلى حد كبير نظيراتها من الخلايا الطبيعية، فالورم الشحمي يتألف من خلايا شحمية تحوي هيولاها الشحوم، والورم الغضروفي يتألف من خلايا غضروفية قادرة على تركيب مادتها الأساسية الاعتيادية. تُتبع في تسمية الأورام الخبيثة الأسس المستعملة لتسمية الأورام السليمة فيما عدا بعض الإضافات والاستثناءات، وتدعى التنشؤات الخبيثة الناشئة على أنسجة متوسطية mesenchymal وعلى مشتقاتها: الساركومة (ج ساركومات sarcomas). مثال الساركومة الليفية والغضروفية والوعائية. أما الأورام الخبيثة الناشئة على حساب الظهارات؛ فتدعى سرطانة carcinoma. تدعى السرطانة حَرْشَفية أو وَسْفية squamous حينما تكون خلاياها مشابهة لظهارة حرشفية، وتدعى السرطانة غدية adenocarcinoma في الآفات المكونة من خلايا تنمو على نحو غدي. أما الأورام المَسْخية teratomas فهي أورام تنشأ على حساب خلايا شاملة الوِسع totipotent كتلك الموجودة في المناسل (المبيض والخصية) أو على بقايا نسيجية واقعة طبيعياً على الخط المتوسط من الجسم.

الخصائص العيانية والنسيجية للأورام السليمة والخبيثة:

تتألف الأورام كافة - السليمة منها والخبيثة - من مركبَتين أساسيتين، هما:

١- **المتن parenchyma** المكون من الخلايا الورمية أو التي أصابها التحول الورمي، والمتن الورمي مسؤول عن المستقبل الحيوي للورم، ومنه تشتق تسميته.

٢- **السدى stroma** وهو الجزء الداعم غير التنشئي يشتق من المضيف، ويتألف من نسيج ضام وأوعية دموية ولمفية، يوفِّر للمتن التروية والدعم؛ مما يعدّ عنصراً مهماً لنمو الأورام. تعطي كمية النسيج الضام السدوي وطبيعة المواد الداخلة في تركيبه كالغراء مثلاً قواماً خاصاً للورم (الورم الصلد والورم اللبي أو الورم الغرائي). يبدو مقطع الكتلة الورمية متغايراً بسبب النخر والنزف في حين يبدو هذا المقطع متجانساً في الورم السليم. لا تنطبق الصفات السابقة على نحو مطلق على الأورام الحميدة والخبيثة كافة. تبقى الأورام الحميدة عادة موضعة، وتنمو ببطء، ولا تهاجم الأنسجة المجاورة أو تنتشر إلى مواضع بعيدة، وحينما ينشأ الورم الحميد على سطح مخاطية أو بشرة يميل إلى النمو نحو السطح؛ وليس نحو العمق.

يمكن للأورام النامية على السطوح كالمخاطيات مثلاً

(مخاطية أنبوب الهضم أو المثانة أو الجلد) أن توصف بأنها لاطئة، أو معنقة، أو حليمية، أو سليلية، أو متقرحة أو حلقية، وتميل إلى النمو نحو السطح؛ وليس نحو العمق.

يمكن لهذا المظهر العياني أن يعطي فكرة عن سير الورم (حميداً أو خبيثاً)، يميل الورم السليلي إلى أن يكون سليماً، ويميل إلى النمو نحو السطح؛ وليس نحو العمق. أما الورم المتقرح والمرتشح فغالباً ما يكون خبيثاً. وإذا نشأ الورم الخبيث في الأنسجة المصمتة يكون سيء التحدد دون محفظة ويهاجم الأنسجة الطبيعية المجاورة باستطالات ملتصقة، ويبدو ذلك على سطح القطع مشابهاً عيانياً للسرطان؛ ومن هنا اشتُق اسم الآفة. يبدي الورم الخبيث نزوفاً ونخراً مركزياً بسبب التروية المعيبة للنسيج الورمي. ويؤدي هذا النمو المخرب السريع إلى نتائج سريرية مهمة: ضغط الأنسجة المجاورة وتخريبها، وتشكل النقائل الورمية وضياع الدم بسبب النزف والتقرح وانسداد الجريان (انسداد لمعة أنبوب الهضم أو الأقنية) وإفراز بعض الهرمونات وإحداث ما يدعى بالمتلازمة المواكبة للسرطان paraneoplastic syndrome مع ما يرافق ذلك من ألم ونقص الوزن (الشكل ١).

يمكن تمييز الأورام الحميدة من الخبيثة بمظاهر أربعة مهمة، وهي:

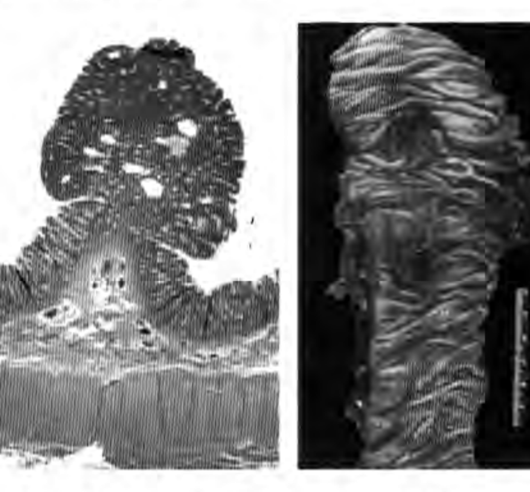
١- التمايز والكَشَم differentiation and anaplasia:

التمايز هو مدى تشابه خلايا المتن الورمي: أي الخلايا المتحولة بخلايا النسيج الذي نشأت منه شكلياً ووظيفياً، أما الكشم فهو عدم التمايز، وللتمايز والكشم الخلويين درجات متفاوتة. تكون الأورام الحميدة جيدة التمايز، فالورم الشحمي مثلاً يتألف من خلايا شحمية فجوية تشبه النسيج الشحمي الطبيعي. وفي الأورام الحميدة جيدة التمايز تكون الانقسامات قليلة العدد جداً وذات شكل مماثل لنظيراتها في النسيج الطبيعي. تُنتِج السرطانة الحرشفية جيدة التمايز الكيراتين كما تفرز سرطانة الخلايا الكبدية جيدة التمايز.

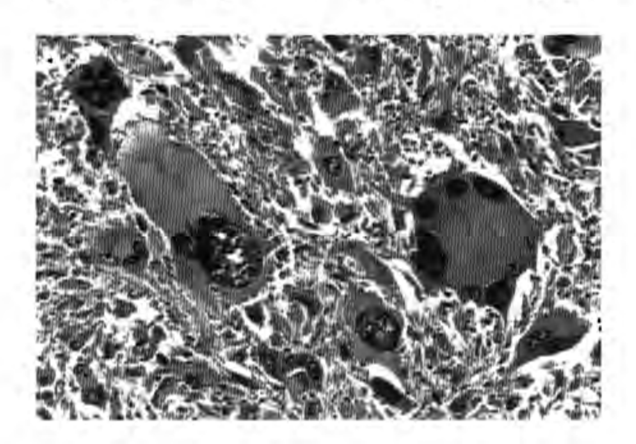
أما الأورام الخبيثة المؤلفة من خلايا غير متمايزة: فتسمى كشمية anaplastic. يُعدّ فقد التمايز أو الكشم من السِمات المميزة للخباثة، وهذا التعبير يتضمن ضمناً العودة عن التمايز أو فقدان التمايز البنيوي والوظيفي للخلية الطبيعية؛ إلا أنه في بعض السرطانات، يكون الأمر عدم القدرة على التمايز أكثر منه فقدانه أو العودة عنه.

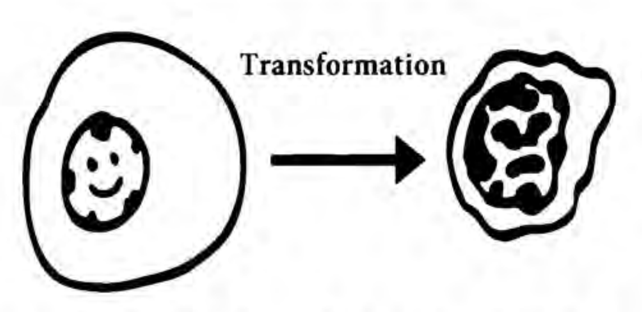
تبدي الخلايا الكشمية تنوعاً كبيراً في حجومها وأشكالها، وزيادة حجوم النوى مع فرط اصطباغ وزيادة النسبة النووية الهيولية. يصبح الكروماتين خشناً. تكون الانقسامات عديدة ولا نموذجية وذات أشكال غير طبيعية. تفقد الخلايا السرطانية قدرتها على تشكيل طراز خلوي معروف كالغدد أو العنبات (فقد الاستقطاب الخلوي) (الشكل ٢).

يُقصَد بخلل التنسُّج dysplasia فقد التماثل الخلوي الإفرادي والتوجه الهندسي للخلايا. غالباً ما يوصف في الظهارات: تُبدي الخلايا فيه شذوذات خلوية نووية



الشكل (١) السليلات القولونية تشكل تبارزات داخل اللمعة (في الأيمن). وتتألف من تكاثر أنبوبي لظهارة الغدد هيستولوجياً (في الأيسر).





الشكل (٢) الكَشم الخلوي في الأورام: خلايا شاذة متفاوتة الحجوم والأشكال مفرطة الكروماتين مع خلايا عملاقة ورمية.

وانقسامات ذات موقع غير نظامي كأن تتوضع في أعالي الطبقات الظهارية. كثيراً ما تلاحظ تبدلات خلل التنسج مجاورة لبؤر من السرطان، بيد أن تعبير خلل التنسج وحده لا يعني السرطان. يدعى خلل التنسج خفيفاً أو معتدلاً إذا لم تتناول الآفات كامل ثخن الظهارة، وتكون قابلة للتراجع بعد زوال السبب.

حينما يُستبدل بكامل ثخن الظهارة خلايا مختلّة التنسج لانموذجية مع بقاء الغشاء القاعدي سليماً تدعى الآفة آنذاك **سرطانة لابدة** carcinoma in situ.

٢- **معدل النمو:** تنمو الأورام الحميدة ببطء في حين تنمو الخبيثة بسرعة أكبر عموماً.

٣- **الغزو الموضعي:** تكون الأورام الحميدة محددة جيداً، ولها محفظة في حين تكون الأورام الخبيثة قليلة التحدد، وتغزو الأنسجة الطبيعية المحيطة بها. تبقى الأورام الحميدة موضعة في المكان الذي نشأت فيه في حين تكون الأورام الخبيثة غازية موضعياً، وتنتقل إلى أماكن بعيدة.

٤- **النقائل:** يشير تعبير النقيلة إلى حدوث غرسة ورمية غير مرتبطة بالورم الأصلي، وقد تَحدث هذه النقيلة في أنسجة بعيدة. ومع ذلك فليس للسرطانات جميعها قدرات متماثلة على إحداث النقائل، فالسرطانات قاعدية الخلايا في الجلد ومعظم الأورام الأولية في الجملة العصبية المركزية قادرة على الغزو الموضعي من دون إحداث النقائل البعيدة إلا استثنائياً، في حين تحدث النقائل في الساركومة العظمية مثلاً قبل أن يُشخص الورم الأولي.

طرق الانتقال السرطاني:

١- **دموية:** تسلك الخلايا الورمية الطريق الدموية، وتؤدي إلى تشكل نقائل في الأنسجة المرواة من قبل هذه الأوعية.

٢- **لمفاوية،** فتحدث النقائل في العقد اللمفاوية التابعة لها.

٣- **عبر الأجواف** العامة كالجنب والتأمور وجوف الصفاق.

٤- **بالاغتراس،** مثال اغتراس الخلايا الورمية العَرَضي في سياق العمل الجراحي.

تبدلات النمط النووي في الأورام karyotypic changes in tumors:

قد تُحدث الخلايا الورمية شذوذات صبغية غير عشوائية مختلفة تساهم في الخباثة؛ تتضمن هذه الشذوذات: الإزفاء المتوازن translocation، والخبن deletions والتظاهرات الخلوية الوراثية للتضخيم الجيني. تسهم الخبون المتوازنة بعملية التسرطن بزيادة تعبير الجينات الورمية أو بتوليد بروتينات مندمجة جديدة مع احتمال تأشير signalisation متبدل. غالباً ما تصاب الجينات الكابتة بالخبن في حين يزيد التضخيم الجيني تعبير الجينات الورمية oncogenes. كما يمكن للجينات الكابتة وللجينات المُصلحة للدنا أن تُسْكَت بوساطة تبدلات التخلق المتوالي epigenetic التي تصيب تبدلات تعبير الجين الموروثة والقابلة للتراجع وغير الحادثة بفعل الطفرة.

يُذكر من الشذوذات الصبغية التي تصيب بعض الأورام: إزفاء الجين الورمي myc-C من الصبغي ٨ إلى موضع جين الغلوبولين المناعي على الصبغي ١٤؛ وذلك في لمفومة بوركيت، وإزفاء الصبغيات ٩ و٢٢ (صبغي فيلادلفيا) في ابيضاض الدم النقياني، وإزفاء يتناول صبغيات ١٤ و١٨ في لمفومة خلية مركز الجراب، وإزفاء يتناول الصبغيات ١١ و٢٢ في ساركومة يُوينغ وأورام PNET.

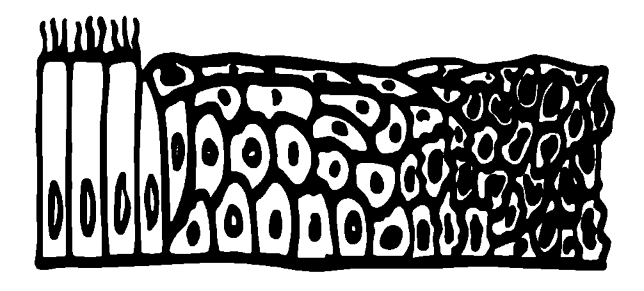
الاضطرابات قبل التنشئية المكتسبة:

تظهر على مستوى الظهارات مجموعة من التبدلات تمثل مراحل مبكرة من تطور الآفات الورمية الخبيثة، **وتدعى:** الآفات المحتملة التسرطن early malignant lesions، وهي ذات أهمية كبيرة؛ إذ إن استئصال هذه الآفات في هذه المرحلة يتيح التخلص من الآفة السرطانية بسهولة. تبدي الظهارات المصابة تكاثراً محدوداً لانموذجياً يضطرب فيه نضج الخلايا، وتتبدل حجومها وأشكالها، وتصبح نواها شديدة الاصطباغ، وتحتوي على صور انقسامية.

تدعى هذه التبدلات: خلل التنسج dysplasia، وتقسم إلى درجات؛ خفيفة وشديدة، وحينما تشمل التبدلات جميع طبقات الظهارة تدعى الآفة: السرطانة داخل الظهارة intraepithelial carcinoma أو السرطانة اللابدة carcinoma in situ، وقد يؤدي تطور آفات الخلل التنسجي إلى حدوث السرطانة الغازية (الشكل ٣).

وُصفت الآفات المحتملة التسرطن في نماذج مختلفة من الظهارات، منها: داء بوڤن Bowen في الجلد، وهو آفة جلدية مزمنة تتطورخلال سنوات إلى سرطانة غازية؛ والتقران السفعي actinic keratosis: يشاهد في الجلد المعرض لأشعة الشمس عند الشيوخ، وقد يتحول إلى سرطانة حرشفية الخلايا؛ والتنسج الأحمر erythroplasia of Queyrat ويصيب القضيب؛ وعلى نحو أندر مخاطية الفم، وهو آفة حمراء اللون مؤلفة نسيجياً من سرطانة لابدة؛ والطلاوة (الطلوان) وخلل التنسج leukoplasia and dysplasia: وهي لويحات بيض على الأغشية المخاطية في الفم والشرج حيث تشاهد درجات

أ



ب



الشكل (٣) خلل التنسج: أ- بشرة قصبية مصابة بالحؤول وخلل التنسج. ب- خلل التنسج في عنق الرحم (الجزء الأيمن من الظهارة).

مختلفة من التقرن وخلل التنسج قد تصل إلى السرطانة اللابدة؛ وأخيراً خلل التنسج في عنق الرحم: شوهد أول مرّة على اللطاخات الخلوية النسائية، وتبين أنه ينشأ على الوصل الأسطواني- الوسفي في ظهارة العنق، ويمكن متابعته بمنظار عنق الرحم المكبر. وعلى المستوى النسيجي فإن الآفة تبدأ في الطبقة القاعدية للظهارة، وتوصف بأنها خفيفة، أو متوسطة، أو شديدة تبعاً للثخانة المصابة من الظهارة. وحينما تحل خلايا لانموذجية محل كامل الظهارة الطبيعية تحدث السرطانة داخل الظهارة. ويستعمل تعبير التنشؤات العنقية داخل الظهارة (cervical intraepithelial neoplasia CIN) للدلالة على هذه التبدلات، وتكون من الدرجة I حينما ينحصر وجودها في الثلث السفلي من الظهارة؛ ومن الدرجة II حينما تحتل الثلثين السفلي والمتوسط منها، وحينما يصاب أكثر من ثلثي الظهارة تكون من الدرجة III، وتتضمن الدرجة الأخيرة الكارسينوما اللابدة.

شوهدت هذه الآفة في الظهارات التناسلية والشرجية، وفي هذه المواضع تكون الآفة ذات علاقة بفيروس الورم الحليمي الإنساني HPV من النمطين ١٦ و١٨ (HPV16 وHPV18).

يمكن اليوم تبني هذه التسمية لمجمل التنشؤات داخل الظهارية في الظهارات المالبيكية (التنشؤات الحرشفية داخل الظهارة SIL= squamous intraepithelial lesions)، وفي السياق نفسه يطلق التعبير على بعض التنشؤات داخل الظهارية في المخاطيات الغدية مثال (التنشؤات الموثية داخل الظهارة PIN = prostatic intraepithelial neoplasia)، وتُصنف إلى منخفضة الدرجة وعالية الدرجة. شوهدت في الآفات الخصوية تبدلات خلوية لانموذجية، يمكن القول: إنها سرطانة لابدة في خزعات الخصية لأشخاص يشكون من العقم أو مصابين باختفاء الخصية؛ ممن أصيبوا فيما بعد بسرطانات خصوية مُنتشة.

الدرجات والمراحل في السرطان:

تسمح دراسة الآفة السرطانية دراسة نسجية بتحديد درجتها، ويقصد بذلك تحديد عدوانية الورم وقابليته للغزو؛ وذلك بتحديد الفعالية الانقسامية اعتماداً على حجم النوى وتعدد أشكالها والشذوذ الخلوي (الكشم) وأخيراً درجة تشابه الورم مع النسيج الطبيعي الذي اشتُق منه (التمايز). ولما كان منظر الورم غالباً متغايراً من منطقة إلى أخرى؛ فإن تحديد الدرجة يأخذ بالحسبان المنطقة الأكثر عدوانية بين الخلايا الورمية.

أما المرحلة الورمية فيقصد بها تحديد مدى انتشار الورم، ويحدد ذلك بالفحص الهيستولوجي المرضي للورم المستأصل إضافة إلى الدلائل السريرية لدى المريض المصاب، وغالباً ما يتضمن ذلك معطيات التصوير الشعاعي.

التشخيص المخبري للسرطان:

١- **الطرق المورفولوجية للتشخيص:** وتتضمن دراسة الورم عيانياً ونسيجياً بمساعدة المُعطيات السريرية، ويُلجأ عادة إلى استئصال الورم التام ودراسته عيانياً ونسيجياً أو إجراء الخزعة، وكذلك الرشف بالإبرة الدقيقة وفحص اللطاخات الخلوية.

٢- **الطرق الكيميائية الحيوية:** تساعد على وضع التشخيص ورصد النكس الورمي؛ وذلك بتحديد عيارات بعض البروتينات الورمية في المصل كالمستضد السرطاني الجنيني والمستضد المصلي البروستاتي.

٣- **التشخيص الجُزَيئي للأورام:** بالاعتماد على تفاعل سلسلة البوليميراز polymerase chain reaction (PCR). يمكن تأكيد تشخيص الابيضاض النقياني المزمن في الأجزاء الصغيرة لصبغي فيلادلفيا. تفيد طرق (التهجين بالمكان الومضاني واللوني fluorescence in situ hybridization (FISH)) وcolor in situ hybridization (CISH) في التعرف

إلى تضخيم الجينات الورمية oncogene مثل (HER-2) و(N-MYC).

وتم حديثاً بطريقة تحليل المنظومات الدقيقة للدنا (د.ن.أ) DNA-microarray analysis المقايسة المتواقتة لمستويات تعبير عدة آلاف من الجينات؛ وهو ما يدعى تكنولوجيا رقاقة الجين gene chip technology، وهي من التقانات الواعدة في تشخيص الأورام وتصنيفها.

مبادئ معالجة الأورام

- المعالجة الجراحية للأورام
- المعالجة الإشعاعية للأورام
- المعالجة الكيميائية للأورام
- المعالجة الحيويّة للأورام
- المعالجة الجينية للأورام
- المعالجة الهرمونية للأورام
- اللقاحات المضادة للأورام
- معالجة آلام الأورام والمعالجة الملطفة
- المعالجة بمضادات التولد الوعائي
- الإسعافات الورمية
- مضاعفات المعالجة الورمية

المعالجة الجراحية للأورام

سهيل سمعان

كثيراً ما يكون الجراح أول من يشاهد المريض المشتبه بإصابته بورم خبيث أو شُخّصَ له ورم خبيث، وفي حالات كثيرة يأخذ الجراح على عاتقه المسؤولية الأولى في مقاربة المريض المصاب وتنسيق أساليب المعالجة. تبدأ مسؤولية الجراح بتشخيص الورم بالاعتماد على إحدى وسائل التشخيص ثم طلب الفحوص الضرورية لتحديد مرحلة الورم ونفي وجود نقائل بعيدة أو إثبات وجودها. وإذا كان قد سبق أن شخِّص للمريض آفة خبيثة بخزعة سابقة: يفضل إجراء قراءة ثانية للخزعة من قبل مشرح مرضي آخر للتأكد من التشخيص أو حتى القيام بإجراء خزعة ثانية إذا كانت نتيجة التشريح المرضي المعطاة سابقاً لا تتوافق والموجودات السريرية.

التشخيص:

إن أهم مرحلة في تدبير مريض السرطان وأدقها هو تحديد التشخيص النسيجي. وذلك بإجراء خزعة. يعتمد نوع الخزعة على نوع الورم ومكانه.

١- **خزعة** بوساطة الإبرة الرفيعة بالرشف (FNA) تستخدم فيه محقنة كبيرة الحجم؛ ليتم الحصول على ضغط سلبي كبير وسحب كمية كافية من الخلايا من ضمن الورم. ثم توضع هذه العصارة الورمية المسحوبة على شريحة زجاجية؛ لتجف وتثبت بوساطة الكحول أو مثبت خاص، ثم تلون، وتقرأ تحت المجهر.

٢- **الدراسة الخلوية pap smear cytology**: تجرى على عنق الرحم (لطاخة) أو على غسالة القصبات أو سائل الجنب أو الصفاق؛ ولكن يجب أن نؤكد أن سلبية هذا الفحص لا تنفي وجود السرطان.

٣- **خزعة شقية** أو إسفينية إذا كان الورم كبيراً.

٤- **خزعة استئصالية** إذا كان الورم صغيراً وبمتناول اليد.

٥- **خزعات بالإبرة (الناعمة أو الغليظة)** الموجهة بالإيكو أو التصوير المقطعي المحوسب (CT) إذا كانت الآفة الورمية عميقة.

لتحديد نوع الورم بدقة أكبر يجب الاعتماد على الفحوص النسيجية المناعية الكيميائية immuno histo chemistry.

تصنيف المرحلة الورمية:

بعد التأكد من التشخيص يبدأ الجراح بطلب جميع الفحوص المخبرية والصور الشعاعية المناسبة التي تشمل صور الصدر الشعاعية ، وتخطيط صدى البطن والحوض على نحو متوالي. وحين الضرورة يمكن إضافة صور مقطعية محوسبة متعددة الشرائح، وومضان العظام، وبزل نقي العظام أو تصوير مقطعي بوساطة البوزيترون (PET/CT Scan).

إن وضع كل حالة ورمية في مرحلتها الصحيحة مهم جداً قبل القيام بأي نوع من أنواع المعالجة. ويُجتنب بذلك إجراء عمليات جذرية غير ضرورية لأورام حدث فيها انتشار بعيد، أو يتمّ إعطاء المريض فرصته الكاملة بالشفاء بإجراء معالجات جراحية جذرية لأورام محدودة كان يعتقد أنها متطورة.

التحضير للتداخل الجراحي:

إن تدبير أيّ حالة سرطانية يتطلب مقاربة متعددة النظم من أجل الحصول على نتائج جيدة. فمنذ البداية يشاهد المريض، وتوضع له خطة العلاج بعد الفحص وإجراء الاستشارات اللازمة مع المعالج الكيميائي والمعالج الشعاعي. يقوم الجراح بالتنسيق وترتيب أساليب المعالجة المختلفة. في معظم الحالات يبدأ بالاستئصال الجراحي أولاً؛ ولكن في بعضها يُبدأ بالمعالجة الكيميائية قبل الجراحة neo adjuvant therapy كما في أورام الثدي الكبيرة، أو يبدأ بالمعالجة الكيميائية الشعاعية chemo radiation أولاً كما في بعض حالات سرطانات المستقيم الكبيرة أو المرتشحة موضعياً.

ومع أن الجراحة هي أنجع وسيلة علاجية لمعظم الأورام الصلبة؛ فإنها غير كافية في كثير من الحالات. لذلك تعطى معالجات جهازية كيميائية ومعالجات شعاعية لتحسين نسب الشفاء. ولذا يجب على الجراح أن يكون ملماً بأساليب المعالجة الأخرى واستطباباتها ونتائجها ومضاعفاتها، واتباع المقاربة المتعددة النظم multi disciplinary approach منذ البدء للحصول على أحسن النتائج.

التدبير الجراحي للسرطان surgical management of cancer:

إن الغاية من معالجة السرطان الجراحية هي الحصول على شفاء تام. ويتطلب هذا أن يكون الورم محصوراً فقط في عضو المنشأ (مرحلة أولى) أو أنه ممتد إلى العقد المنطقية؛ أي في حوض الورم (مرحلة ثانية). أما الورم الذي

امتد إلى خارج تلك المنطقة (ويجب أن يحدد هذا قبل القرار بالتداخل الجراحي بوساطة صور شعاعية ومقطعية ومرنان وغير ذلك)، فيعدّ ورماً غير قابل للشفاء الجراحي. ولكن تجرى الجراحة في بعض هذه الحالات المتقدمة بقصد التلطيف ولتحسين نوعية الحياة وذلك بتخفيف الألم وإزالة مصدر النزف والالتهاب. كما أن استئصال الورم الأولي جراحياً قد يفيد في بعض الحالات المنتقلة وذات الدورة الحياتية الورمية الطويلة والأحسن إنذاراً. إضافة إلى ذلك يمكن أن تفيد الجراحة لاستئصال بعض الأورام الانتقالية الوحيدة والمحدودة في الكبد أو الرئة أو الدماغ.

كان يعتقد في السابق أنه كلما كانت الجراحة جذرية أكثر؛ كانت النتائج أفضل، ولكن ثبت في العشرين سنة السابقة أن هذا ليس صحيحاً. وقد أدى المفهوم الحديث إلى إجراء عمليات جراحية محافظة؛ ولكن شريطة وجود حواف جراحية سلبية بدلاً من العمليات الجراحية الجذرية التي كانت تخلف وراءها تشوهات ومضاعفات كبيرة. وأفضل مثال على هذا الأسلوب الجراحي المحافظ في سرطان الثدي وسرطانات النسج الرخوة. التي اعتمد فيها مع الجراحة المحافظة على المعالجة الشعاعية لمسكن الورم وما حوله لتخفيف نسبة النكس الموضعي.

أولاً- سرطان الجلد:

هو من أكثر أنواع السرطانات حدوثاً. إن أهم عاملين أساسيين يؤثران في تشكل سرطان الجلد هما الأشعة فوق البنفسجية (أشعة الشمس) ونوع الجلد (الجلد الأبيض والأشقر)، من هنا تكون أستراليا الواقعة في منطقة قرب الاستوائية والمأهولة بشعب من أصل اسكندنافي ذي جلد أشقر من أكثر البلدان إصابة بسرطان الجلد.

أهم أنواع سرطانات الجلد:

١- الابثليوما قاعدية الخلايا: تؤلف نحو ٧٥-٨٠٪ من سرطانات الجلد، بطيئة النمو، ونادراً ما تنتقل، نسبة الشفاء بالاستئصال الجراحي ٩٥٪.

٢- الابثليوما شائكة الخلايا: تؤلف نحو٢٠٪، وهي أكثر خبثاً من القاعدية، وتنتقل عبر الأوعية اللمفاوية للعقد المنطقية. نسبة الشفاء بالجراحة نحو ٨٠٪.

٣- كارسينوما الغدد العرقية: نادرة، المعالجة بالاستئصال الجراحي.

٤- الورم الصباغي الخبيث (الميلانوما): وهي من أكثر السرطانات خبثاً ، تنشأ من وحمة، يُشك بخباثة أي وحمة كبر حجمها، أو اغمق لونها أو تغيرت ملامحها السريرية، وهنا يستطب استئصالها وفحصها نسيجياً، فإذا ما ثبتت خباثتها؛ يجب إجراء استئصال واسع بهامش أمان كافٍ حولها (١سم لآفة عمقها أقل من ١ملم، و٢سم لآفة عمقها بين ١ملم و٤ملم، و٣سم للآفات التي يزيد عمقها على ٤ ملم). والعقد البلغمية المنطقية الواقعة في أعلى الجسم يجب أن تجرف على نحو وقائي، أما العقد الواقعة في الأطراف السفلية فتجرف حين جسها سريرياً.

ثانياً- ساركومة النسج الرخوة:

مع أن النسج المنحدرة من اللحمة المتوسطة mesenchyme التي تعطي العظام والعضلات والنسيج الشحمي تشكل نحو ٩٠٪ من خلايا الجسم، فإن سرطانات هذه النسج تشكل نحو ١٪ فقط من كل السرطانات (نحو حالتين لكل مئة ألف نسمة سنوياً)، ولكنها تشكل نحو ٧٪ من سرطانات الأطفال.

تتوضع هذه الأورام في كل مكان يوجد فيه نسيج رخو أو ضام في الجسم، يتوضع ٦٠٪ منها في الأطراف (٤٥٪ في الأطراف السفلية، و١٥٪ في الأطراف العلوية) و٣١٪ منها في الجذع (٤٠٪ منها خلف الصفاق). معظم هذه الأورام سليمة؛ ولكن بعضها يتحول إلى ساركومات خبيثة، وأكثرها شيوعاً الساركومة الليفية (٢٨٪) ثم الشحمية (١٥٪) ثم العضلية الملساء (١٢٪) ثم المصلية (١٠٪) وبعدها العصبية (٦٪) . تنتقل ساركومات النسج الرخوة عبر الدم إلى الأعضاء البعيدة، وأهمها الرئتان، أما الانتقال إلى العقد المنطقية فلا يتعدى ١٢٪ من الحالات. أهم عاملين إنذاريين هما حجم الورم الأولي ودرجة التمايز الخلوية إضافة إلى عمق الورم.

العلاج هو الاستئصال الجراحي مع المعالجة الكيميائية في الحالات ذات الدرجة العالية من الخباثة.

ثالثاً- سرطانات الرأس والعنق:

العلاج الأساسي في هذه السرطانات هو العلاج الجراحي ولاسيما في أورام اللسان والحنجرة، وغالباً ما يحتاج المريض إلى معالجة إشعاعية متممة. وهناك حالات لا يمكن فيها إجراء التداخل الجراحي كأورام البلعوم الفموي والبلعوم الأنفي.

أما سرطانات الدرقية فنسبة حدوثها نحو أربع حالات بالمئة ألف نسمة سنوياً.

١- السرطان الحليمي: يشكل نحو ٧٥٪، وهو يشمل السرطان المختلط (الحليمي والجريبي) الذي يسلك سلوك السرطان الحليمي، ويميل إلى الحدوث عند اليافعين، وينمو ببطء، وينتشر إلى العقد البلغمية في العنق مع إصابة الفص الدرقي الآخر بنسبة تصل إلى ٨٠٪ من الحالات،

وانذاره جيد. معالجته استئصال الفص الدرقي المصاب استئصالاً تاماً مع استئصال قرب التام للفص الدرقي الآخر وتجريف العقد البلغمية المصابة فقط مع معالجة مثبطة بخلاصة الدرق مدى الحياة وإعطاء جرعة من اليود المشع بحسب وزن المريض (نحو ١٠٠ ميلي كوري) بعد العمل الجراحي.

٢- السرطان الجريبي: يشكل نحو ١٥٪ من الحالات عند المرضى الأكبر سناً، تنتشر هذه الآفة عبر الدم، وهي أسوأ إنذاراً. العلاج استئصال الفصين الدرقيين استئصالاً تاماً وإعطاء اليود المشع بعد العملية بشهر.

٣- السرطان اللبي: يشكل نحو ٥٪ من خباثات الدرق، ينشأ من خلايا C (الخلايا نظيرة الجريبية) يرافقه أحياناً أورام غدية أخرى في متلازمة الأورام الصمية المتعددة multiple endocrine neoplasia II "MEN II" التي تضم إضافة إلى السرطان اللبي: ورم القواتم pheochromocytoma وفرط تصنع جارات الدرق (أو أوراماً عصبية مخاطية وأوراماً صمية في المعثكلة APUD مشكلاً متلازمة MENIII). العلاج استئصال الدرق استئصالاً تاماً وإعطاء خلاصة الدرق مدى الحياة.

٤- سرطان الدرقية الكشمي anaplastic carcinoma: هو أسوأ أنواع سرطانات الدرق، وكثيراً ما يكون مرتشحاً للرغامى والحنجرة حينما يكشف، وعلاجه جراحي إذا كان موضعاً، ونادراً ما يكون قابلاً للشفاء.

أما أورام الدماغ فالتداخل الجراحي العصبي ضروري فيها للتشخيص والعلاج، ويكون العلاج المتمم بعد الجراحة أكثر فائدة إذا كان الاستئصال الجراحي واسعاً مع بقايا ورمية قليلة (< ١,٥سم)، وغالباً ما يحتاج المريض إلى المعالجة الشعاعية كما في الأورام الدبقية.

رابعاً- سرطان الثدي:

هو أكثر السرطانات شيوعاً عند النساء، ويؤلف نحو ٣٠٪ من السرطانات عند النساء في سورية. تتزايد نسبة حدوثه في بلدنا بمعدل ٤٪، ويحدث عند اليافعات (قبل سن الـ ٤٠) بنسبة ٢٠٪ مقارنة مع ٨٪ في الغرب، وله علاقة بالإستروجين. من أهم عوامل الخطورة إحصائياً بدء الطمث مبكراً وانتهاؤه متأخراً وإنجاب أول ولد بعد سن ٣٠ وتناول هرمون الإعاضة بعد انقطاع الطمث. وهناك عوامل خطورة أخرى أقل أهمية هي الإكثار من تناول الدسم، والبدانة، وقلة الرياضة، وعدم الإرضاع وتناول حبوب منع الحمل، وحديثاً التدخين.

يشخص نحو ٢٠٪ فقط من سرطان الثدي في بلدنا في المرحلة الأولى بسبب قلة الوعي. العلاج الجراحي هو الاستئصال الجذري المعدل. ويؤدي الاستئصال الربعي مع المحافظة على الثدي - إضافة إلى تجريف الإبط والمعالجة الشعاعية على بقية الثدي- إلى النتائج نفسها التي تؤدي إليها الجراحة الجذرية المعدلة.

تطبق هذه المعالجة المحافظة إذا لم يظهر تصوير الثدي آفات مشتبهة في بقية الثدي، وإذا كان حجم الآفة بالنسبة إلى الحجم العام للثدي يسمح بالحصول على حجم ثدي مقبول وشكله بعد الاستئصال الربعي. وتطورت المعالجة تطوراً ملموساً في السنوات الأخيرة بإجراء خزعة العقدة الحارسة (العقدة الأولى في أسفل الإبط)؛ فإذا كانت سلبية؛ فلا يجرى تجريف الإبط، وتتجنب المريضة مضاعفات هذا التجريف مثل وذمة الذراع وتحدد حركته والألم وغيره. كما حدث تطور آخر؛ وهو معرفة البصمة الجينية لكل مريضة والتي يمكن بوساطتها معرفة احتمال استجابة المريضة للمعالجة الكيميائية أو عدم استجابتها.

خامساً- سرطان أنبوب الهضم:

١- سرطان المريء: وهو من أسوأ سرطانات جهاز الهضم؛ لأنه غالباً ما يكون متقدماً حين كشفه، ونسبة الشفاء أقل من ٥٪. ٦٠٪ من سرطانات المريء من النوع حرشفي الخلايا يتوضع معظمها في الثلثين العلويين من المريء و٤٠٪ منها من نوع السرطان الغدي adenocarcinoma الذي يتوضع في الثلث السفلي. الأعراض هي عسر البلع، ونقص الوزن وألم في الصدر. المعالجة جراحية، وهي ممكنة في ٤٠٪ فقط من الحالات، وقد تزيد نسبة الشفاء بالمعالجة الكيميائية والشعاعية إضافة إلى الجراحة.

٢- سرطان المعدة: يكثر عند المصابين بالتهاب معدة ضموري، ويسبق خلل التنسج dysplasia عادة ظهور سرطان المعدة الذي هو من نوع السرطان الغدي في ٩٥٪ ولمفومة في ٤٪ وGIST في ١٪ من الحالات. تظهر الحالات باكراً في أقل من ٢٠٪ من مجموع الحالات . كانت معظم الآفات في السابق موضعة في أسفل المعدة، وتحول مكان ظهورها في العقود الأخيرة، فأصبح ٣٠٪ من الآفات يقع في القسم العلوي من المعدة و٣٠٪ في وسط المعدة و٤٠٪ في أسفل المعدة. المعالجة هي الاستئصال الجراحي- مع هامش أمان يبلغ ٥ سم على الأقل من حواف الورم - وتجريف العقد المنطقية. تستؤصل المعدة عادة استئصالاً تحت التام أو استئصالاً تاماً مع مفاغرة Roux. وتزيد المعالجة الكيميائية والشعاعية نسبة الشفاء في المراحل II وIII من الورم. لا تتعدى نسبة البقيا بعد ٥

سنوات من الجراحة ٢٥٪ على نحو عام، وتعتمد النتائج على مرحلة الورم حين المعالجة، إذ تزداد نسبة الشفاء في الحالات المبكرة.

٣- سرطان الأمعاء الدقيقة: نادر الحدوث، تشكل السرطانة الغدية ٣٥-٥٠٪ منها، والورم السرطاوي carcinoid ٢٠-٤٠٪، واللمفومة ١٠-١٥٪، وتشكل الأورام التي تنشأ من اللحمة المتوسطة للأمعاء الدقيقة gastro intertinal stromal tumors (Gist) نسبة ترتفع حتى ١٥٪ من سرطانات الأمعاء الدقيقة. يعتمد تشخيص ورم اللحمة المتوسطة GIST على ارتفاع التيروزين كيناز CD 117) KIT)، ويعتمد تشخيص المتلازمة السرطاوية على ارتفاع مستوى الـ(5-HIAA).

المعالجة هي الاستئصال الجراحي لقطعة الأمعاء المصابة مع هامش كاف واستئصال العقد المساريقية التابعة للمنطقة المصابة. يعطى الـ gleevec لأورام الـ GIST بعد الجراحة.

٤- سرطان القولون والمستقيم والشرج: يتظاهر بآلام بطنية تشنجية أو آلام حوضية أو شرجية مع ظهور الدم في البراز وأحياناً بأعراض انسدادية. يتم التشخيص بإجراء تنظير قولون ومستقيم مع إجراء خزعة. ينشأ سرطان القولون عادة على سليلات polyps قولونية، وكلما كانت السليلة كبيرة (أكبر من ٢سم)؛ كان احتمال تحولها السرطاني كبيراً. لذلك ينصح في مجال الوقاية من السرطان بإجراء تنظير قولون ومستقيم كل ٥ سنوات لكل شخص بعد سن الخمسين واستئصال السلائل القولونية إن وجدت للوقاية.

المعالجة: هي الاستئصال الجراحي بهامش أمان لا يقل عن ٥سم بعيداً عن الآفة مع استئصال القطعة المساريقية الحاملة للعقد المنطقية في حوض تلك الآفة. لقد ساعد استعمال الخرازة stapler على استئصال آفات واقعة في أسفل المستقيم على بعد ٥-٧سم من فوهة الشرج وإجراء وصل (مفاغرة). أما الآفات الأقرب من هذا المستوى أو الآفات الكبيرة في أسفل المستقيم والمرتشحة بالجوار؛ فيفضل إجراء بتر بطني عجاني مع فغر القولون colostomy. ويستطاع أحياناً تجنب فغر القولون وإجراء مفاغرة في الآفات الكبيرة بعد تحجيمها بتطبيق معالجة شعاعية كيميائية chemoradiation قبل العمل الجراحي.

تكفي الجراحة في المرحلة الأولى لسرطان القولون (عقد مساريقية سلبية). أما في المرحلة الثانية (آفة كبيرة أو آفة صغيرة مع عقد إيجابية)؛ فيجب إضافة المعالجة الكيميائية بعد الجراحة. في المرحلة الأولى والثانية وبعد الاستئصال الجراحي التام بسنوات عديدة تنكس الحالات بنسبة ٤٦٪.

والمعالجة الشعاعية المتممة بعد العمل الجراحي التام ضرورية جداً في سرطانات المستقيم، ويفضل إشراكها والمعالجة الكيميائية المحسنة للمعالجة الشعاعية مثل أملاح البلاتين أو الفلورويوراسيل أو دواء الكابستيابين.

٥- سرطان الكبد الأولي: أحد أكثر السرطانات الصلبة شيوعاً، كما يعدّ الكبد المكان الثاني للانتقالات السرطانية بعد العقد المنطقية. يكثر سرطان الخلية الكبدية hepato cellular ca. (HCC) عند المصابين بتشمع الكبد وفي العقدين الخامس والسادس من العمر وعند المعرضين لـ aflatoxin. والتلقيح ضد فيروس التهاب الكبد B يعدّ حماية جيدة. والسرطان الانتقالي في الكبد أكثر بعشرين مرة من السرطان الأولي فيه.

العلاج: هو الاستئصال الجراحي حينما يكون الورم محصوراً ضمن فص كبدي واحد؛ ولاسيما الفص الأيمن.

٦- سرطان المعثكلة (البنكرياس): وهو من أسوأ السرطانات؛ إذ إنه يكشف في أكثر الأحيان حينما يكون متقدماً. أهم **الأعراض** الأولى اليرقان والألم ونقص الوزن.

العلاج: جراحي بإجراء عملية ويبل Whipple حينما لا يكون هناك امتداد إلى الجوار؛ ولاسيما الأوعية المساريقية العلوية أو وريد الباب أو العقد المنطقية.

سادساً- سرطانات الجهاز البولي والتناسلي:

١- سرطان الكلية: ازداد اكتشاف سرطان الكلية بنسبة ٣٪ سنوياً منذ عام ١٩٧٠؛ نتيجة استخدام الفحص بالأمواج فوق الصوتية والتصوير المقطعي المحوسب للبطن. من **أعراضه** الأولى الشعور بكتلة وألم في الخاصرة مع بيلة دموية. **المعالجة** باستئصال الكلية استئصالاً جذرياً يشمل استئصال الكظر المجاور وكل النسج الشحمية من حولها (صفاق جيروتا). وحين وجود انتقال تطبق بعد الاستئصال معالجة مناعية وبيولوجية.

٢- سرطان المثانة: يشكل ٧٪ من السرطانات عند الرجال و٢٪ من السرطانات عند النساء. ٧٥٪ منه أورام ظهارية epithelioma حرشفية الخلايا. والتدخين مسؤول عن أكثر من ٥٠٪ من الحالات في حين ينجم قسم آخر منه عن الإصابة بالبلهارزيا الدموية schistosoma hematobium والتعرض إلى الأصبغة والدهان وغبار الجلود والمطاط والنسيج ومواد الاحتراق. يتظاهر عادة ببيلة دموية غير مؤلمة.

يكون الورم سطحياً في معظم المصابين بسرطان المثانة،

والعلاج بتجريف المثانة والتأكد من عدم وجود غزو للطبقة العضلية مع معالجة متممة عن طريق الحقن الكيميائي أو المناعي داخل المثانة.

أما إذا كان الورم مقتحماً لجدار المثانة (T_2, T_3, T_4)؛ فتستؤصل المثانة استئصالاً جذرياً. في الرجال، تستؤصل المثانة والموثة (البروستاتة) والعقد اللمفية الحوضية. وإذا كان هامش بطانة الإحليل إيجابياً؛ يجرى أيضاً استئصال بطانة الإحليل كاملاً. أما في النساء فتستأصل المثانة والرحم والمبيضان. وإذا كان هامش عنق المثانة إيجابياً يستأصل الجدار الأمامي للمهبل مع بطانة الإحليل.

٣- سرطان الموثة (البروستات): هو السرطان الأكثر شيوعاً عند الرجال في الغرب، ونسبة ظهوره آخذة في الازدياد في منطقتنا؛ نظراً لاكتشافه بازدياد مع إجراء الواسم الورمي له (PSA) ابتداء من الثمانينيّات. ونسبة حدوثه في الشرق أقل منها في الغرب، وهناك عوامل عائلية وعرقية وبيئية لها شأن في حدوثه. وتشير دلائل علمية إلى إمكان تخفيض نسبة حدوثه بتجنب البدانة والطعام الدسم وإضافة بعض المواد الغذائية إلى الطعام مثل lycopene (الموجود في البندورة ولاسيما المطبوخة منها) وفيتامين E والسيلينيوم. إن أي شخص عنده PSA أعلى من ٤ نانوغرام في المليلتر وضخامة بروستات بالمس الشرجي؛ يكون خطر إصابته بسرطان الموثة أكثر من ٥٠٪. كما أنه إذا كان معيار الـ gleason بحدود ٨-١٠؛ فدرجة الورم تكون عالية والإنذار أسوأ.

المعالجة باستئصال الموثة خلف العانة استئصالاً جذرياً مع تجريف العقد الحوضية، أو المعالجة الشعاعية (٦٠-٨٠ غري) ثلاثية الأبعاد conformal إذا كان المرض موضعاً ضمن الموثة، أما إذا كان هناك ما يدل على انتقالات (معظمها عظمية ولاسيما في العمود الفقري وانتقالات إلى العقد الحوضية)؛ فتكون المعالجة بالقضاء على مصادر الإندروجين. نحصل على ذلك إما باستئصال الخصيتين وإما بإعطاء مضاهيات الغونادوريلن gondoreline مثل goserelin (zolodex). وإضافة إلى ذلك يعطى الـ flutamide الذي هو مادة غير ستيروئيدية مضادة للإندروجين تعاكس المستوى الخفيف من الإندروجين المفرز من لب الكظر.

٤- سرطان الخصية: وهو أكثر السرطانات حدوثاً عند الرجال ما بين سن الـ ٢٠ و ٣٥, ٩٠٪ من الحالات قابلة للشفاء. يكون العلاج جراحياً، وقد يتبعه علاج كيميائي أو شعاعي بحسب نوع الورم ودرجة الإصابة.

٥- سرطان المبيض: تزداد نسبة الحدوث في العقد الخامس لتصل إلى الذروة في العقد الثامن، وتزداد عند النساء اللواتي لم ينجبن، وتنخفض عند الولودات (انخفاض ١٠٪ لكل حمل) وعند تناول مانعات الحمل. يكتشف المرض عادة متأخراً، وأهم الأعراض هي الحبن. خمسون بالمئة من أورام المبيض هي أورام مصلية و٢٥٪ مخاطية و١٥٪ لها صفات بطانة الرحم endometroid . المعالجة باستئصال المبيضين والرحم وعنق الرحم مع استئصال الثرب الكبير وأخذ عينات من العقد البلغمية حول الأبهر والحوض في سرطان المبيض في المرحلة الأولى (حينما يكون الورم محصوراً في المبيض). أما في المرحلة الثانية (حين يكون الورم ممتداً إلى الحوض) أو المرحلة الثالثة (ممتداً إلى البطن)؛ فيجري استئصال ما يمكن استئصاله جراحياً debulking، ويتبع بمعالجة كيميائية، وقد تحتاج المريضة لاحقاً إلى تدخل جراحي ثانٍ second look.

٦- سرطان باطن الرحم: أكثر ما يحدث بعد الإياس. **العلامات الشائعة** في هذا المرض هي: اضطراب الطمث، والبدانة، والعقم، وتأخر انقطاع الدورة ونزف مهبلي بعد انقطاع الدورة.

تشكل السرطانة الغدية (الادينوكارسينوما) ٧٥-٨٠٪ من الحالات. أما المتبقية فهي سرطانة مخاطية وسرطانة مصلية حليمية. يعتمد الإنذار على درجة الورم والمرحلة. يحدد المرحلة مدى إصابة جدار الرحم فقط أو امتداده إلى عنق الرحم أو إلى الحوض أو إلى خارجه.

المعالجة: باستئصال الرحم والمبيضين مع أخذ عينات من العقد الحوضية وحول الأبهر. فإذا كانت هذه العقد إيجابية يجرى تجريف العقد. وتضاف المعالجة الشعاعية (إما خارجية وإما عبر المهبل بالسيزيوم) بعد العمل الجراحي في الحالات ما بعد المرحلة الأولى.

٧- سرطان عنق الرحم: وهو أقل حدوثاً الآن مما كان عليه في الماضي، كما أن نسبة الوفيات منه قد انخفضت كثيراً بعد أن أصبح إجراء الفحص الدوري لعنق الرحم باللطاخة papsmear منوالياً، وبذلك أصبحت الآفات ما قبل السرطان تكشف باكراً، وتعالج على نحو محافظ. يعالج سرطان عنق الرحم في المراحل الأولى حتى مرحلة Ic أي قبل أن يمتد إلى العقد جانب الرحم parametrial باستئصال الرحم والمبيضين والعنق وأعلى المهبل. أما في المرحلة II وما بعدها؛ فيعالج بالمشاركة الكيميائية والشعاعية.

سابعاً- سرطان الرئة:

وهو ثالث أكثر السرطانات شيوعاً. تشخص معظم

الحالات بمرحلة متأخرة، ولذلك نادراً ما تكون الجراحة شافية، وفي ٤٠٪ من الحالات انتقالات بعيدة منذ تشخيص الورم الأولي. نسبة الشفاء لمدة خمس سنوات ١٥ ٪ فقط .

أنواع سرطان الرئة: حرشفي الخلايا ٣٠-٤٠٪ (غالباً مركزي وعادة عند الرجال) وسرطانة غدية (ادينوكارسينوما) ٣٥٪ (غالباً محيطية، وتكتشف مصادفة على صورة الصدر)، السرطانة صغيرة الخلايا (شوفاني الخلية) ٢٥٪ (مركزي الموقع عادة). أهم سبب لسرطان الرئة هو التدخين. و١٥٪ فقط من الحالات ليس لها علاقة بالتدخين ومعظم هذه من نوع السرطانة الغدية.

المعالجة: جراحية في المراحل الأولى. أما في ورم الخلايا الصغيرة فهي كيميائية وشعاعية بغض النظر عن المرحلة.

المعالجة الإشعاعية للأورام

فواز ديروان

المعالجة الإشعاعية radiotherapy هي علم استخدام الأشعة المؤينة في علاج الأمراض وعلى نحو خاص علاج الأورام الخبيثة.

بدأ استخدامها وتطورها مباشرة بعد اكتشاف العالم الفيزيائي رونتجن الأشعة السينية في ٨ تشرين الثاني/ نوفمبر ١٨٩٥م، واكتشاف بيكريل للفعالية الإشعاعية عام ١٨٩٦م، وكذلك اكتشاف الزوجين بيير وماري كوري للراديوم ٢٢٦ عام ١٨٩٨م. ونشرت أول مقالة فرنسية حول استخدام الأشعة في العلاج في مجلة «ليون الطبية» في شهر تموز/ يوليو عام ١٨٩٦م وتتحدث هذه المقالة عن مريض زاد معدل بقائه على قيد الحياة بفضل معالجته بالأشعة.

وبدأ التطور الفعلي للمعالجة الإشعاعية الحديثة منذ عام ١٩٥٠م مع دخول أجهزة المعالجة بالكوبالت، ثم أجهزة المسرعات الخطية في الستينيات، وكذلك استخدام العناصر المشعة الصنعية كالايريديوم ١٩٢ والسيزيوم ١٣٧ مكان الراديوم ٢٢٦.

واستمر التطور مع إدخال أجهزة التصوير الطبي الحديثة كالتصوير المقطعي المحوسب والتصوير بالرنين المغنطيسي والتصوير المقطعي بالإرسال البوزيتروني PET في تخطيط المعالجة الإشعاعية، وكذلك الاعتماد على تطور علم المعلوماتية في حساب توزع الجرعة الإشعاعية المعطاة، مما فتح الباب على إجراء المعالجة الإشعاعية ثلاثية الأبعاد وتقنيات أخرى.

قد تستخدم المعالجة الإشعاعية مفردة، ولكنها في الغالب تستخدم بالاشتراك مع الجراحة أو المعالجة الكيميائية أو كليهما. وهي تدخل في علاج نحو ٥٠٪ من الحالات التي يحدث فيها الشفاء الكامل من السرطان. وإن نحو ٧٠٪ من مرضى السرطان يخضعون للمعالجة الإشعاعية في إحدى فترات حياتهم إما للمرض الأولي نفسه وإما حين حدوث النكس وإما لتشعيع النقائل ولاسيما العظمية والدماغية منها.

طرق المعالجة الإشعاعية:

١- المعالجة الإشعاعية الخارجية external beam radiotherapy: يكون المصدر الشعاعي فيها خارج جسم المريض على بعد معين (أجهزة الأشعة السينية، والكوبالت، والمسرعات) وهي الطريقة الأكثر استعمالاً في هذه الأيام. ولها عدة تقنيات (تقليدية أو ثنائية البعد، أو تكوينية conformal أو ثلاثية البعد 3D، أو معالجة إشعاعية معدّلة الشدة IMRT).

٢- المعالجة الإشعاعية الداخلية أو عن قرب brachytherapy وتعرف كذلك باسمها الفرنسي **curiethérapie**: تقوم على استخدام النظائر المشعة الصلبة (الايريديوم، السيزيوم) التي توضع خلال تداخل طبي في الأنسجة الورمية أو في جوف طبيعي يحوي الورم أو قريب منه (المهبل، والرحم، والشرج، والمريء).

٣- المعالجة الإشعاعية الاستقلابية metabolic radiotherapy: تقوم على النظائر المشعة غير الصلبة والقابلة للحقن، تذهب هذه العناصر بعد حقنها إلى الأنسجة الهدف بفضل خواصها الاستقلابية مثال ذلك اليود المشع ١٣١ الذي يتثبت على النسيج الدرقي.

الإشعاعات المستخدمة في معالجة الأورام:

١- الفوتونات:

هي أشعة كهرومغنطيسية، ليس لها كتلة، تتناقص جرعتها عند اختراقها للمادة على نحو أسي كاذب بدءاً من المنبع، وتعد مؤينة على نحو غير مباشر لأنه ليس لها شحنة **وهي نوعان:**

أ- الأشعة السينية (أشعة X): تنجم عن حادثة إيقاف (فرملة) حزمة الإلكترونات، ويميز من حيث طاقتها نوعان: أشعة الكيلو فولت تراوح طاقتها بين ٥٠ و٣٠٠ كيلو فولت وتنتج في أنابيب مولدات الأشعة السينية وتستخدم في علاج الأورام الجلدية. وأشعة الميغا فولت تتراوح طاقتها بين ٤ و٢٥ ميغا فولت، تنتج في المسرعات الخطية وتستخدم في علاج الأورام العميقة.

ب- أشعة غاما: تنجم عن تحطم نوى بعض النظائر المشعة (كوبالت أو سيزيوم أو ايريديوم).

٢- الإلكترونات:

هي جزيئات صغيرة تنتج من قبل المسرعات الخطية، تراوح طاقتها بين ٤ و٢٥ ميغا إلكترون فولت. تتميز بضعف اختراقها للمادة ولذلك تستخدم في علاج الأورام السطحية.

٣- البروتونات:

هي جزيئات مشحونة إيجابياً، ثقيلة نسبياً، إذ إن كتلتها أكبر (٢٠٠٠ مرة) تقريباً من كتلة الإلكترون. وللحصول على

هذه الجزيئات وتسريعها وتحويلها إلى طاقات مفيدة. تتطلب البروتونات بسبب كتلتها معدات أكثر تعقيداً تسمى أجهزة السيكلوترون؛ ولهذا يتحدد استخدامها في عدد قليل جداً من المراكز العالمية. لها نمط مميز من المسار داخل النسج الحية إذ تتخلى عن جزء قليل من جرعتها على طول المسار ثم تصل إلى نقطة تفرغ فيها معظم جرعتها وتهبط بعد ذلك بشدة (نمط قمة براغ). يستفاد منها في علاج بعض الأورام التي يتطلب تحديدها دقة عالية من أجل حماية الأعضاء الحساسة المجاورة لها كما في أورام قاعدة القحف وأورام العمود الفقري وأورام الحجاج.

٤- النيترونات:

وهي جزيئات ذات كتلة مساوية لكتلة البروتون، لكنها لا تحمل شحنة، وتنتج كذلك من أجهزة السيكلوترون. تتميز بأثرها الحيوي (البيولوجي) العالي مقارنة بغيرها من الإشعاعات إذا ما أعطيت الجرعة نفسها. تستخدم في علاج بعض أورام الغدد اللعابية وساركومات النسج الرخوة.

٥- الشوارد (الهليوم، الكربون، الأرغون):

كذلك لا يزال استخدامها محصوراً في عدد قليل من المراكز العالمية، وهناك أبحاث عديدة تجرى لاستخدامها في العلاج الإشعاعي. تتميز بأن لها مساراً محدداً ومميزاً إضافة إلى تأثيرها البيولوجي العالي.

التأثير البيولوجي للأشعة المؤينة في الأنسجة الحية (البيولوجيا الإشعاعية):

يمر هذا التأثير بثلاثة أطوار:

١- الطور الفيزيائي:

تحدث الأذيات الأولية على نحو سريع جداً خلال (١٠$^{-١٦}$-١٠$^{-١٢}$ ثانية) وتكون إما على شكل تهيّج excitation (انتقال إلكترون من مستوى طاقة منخفض إلى مستوى طاقة أعلى)، وإما على شكل تأيّن ionization (طرد إلكترون خارج الذرة).

٢- الطور الكيميائي:

يمكن أن يحدث التأيّن أو التهيّج مباشرة ضمن الهدف الحيوي biological target وعندها يطلق على التأثير اسم التأثير المباشر. وقد يوجد أيضاً تأثير غير مباشر وهو طور متوسّط كيميائي تتشكل في أثنائه الجذور الحرّة free radicals نتيجة لتفكك جزيئات الماء. من هذه الجذور ثلاثة مهمة: أ- الإلكترون المميه hydrated electron (إلكترون له غلاف من جزيئات الماء اكتسبها بعد انطلاقه)، ب- الهيدروجين، ج- الهيدروكسيل OH. لهذه الجذور الحرة أهمية خاصّة لأنها تنتج على مقربة شديدة جداً من الجزيء الهدف target molecule وبسبب ذلك فإنه من المرجّح أن يكون الأذى الناجم عن تفاعلها معه معقداً ومن الصعب إصلاحه.

٣- الطور الحيوي:

تحدث الأذيات الحيوية ببطء أشدّ إذ تحتاج لأكثر من ثانية واحدة. الفترة الزمنية بين حدوث كسر الروابط الكيميائية وبين ظهور التأثير الحيوي قد تبلغ ساعات أو أياماً أو أشهراً أو سنوات، ويتوقف هذا على العواقب الحاصلة. فحين تكون العاقبة موتاً خلوياً قد يظهر التأثير الحيوي في غضون ساعات إلى أيام عند محاولة الخلية المتأذية الانقسام، وحين يكون الأذى الشعاعي مكوّناً للورم oncogenic فإنّ ظهور سرطان صريح يحتاج لسنوات عديدة، أما حين تكون هناك طفرة وخاصة طفرة متنحية recessive mutation فيمكن ألا يعبّر عنها حتى أجيال متعدّدة.

من بين التنوّع الواسع من الأذيات الكيميائية الحيوية الخلوية يتطور تحطم سلسلتي جزيئات الـ DNA معاً نحو حادثة مميتة هي الموت الخلوي الانقسامي mitotic cell death.

أما تحطم إحدى السلسلتين فإما أن يتم إصلاحه مع حدوث شفاء تام للأذى الحيوي أو يصبح الأذى ثابتاً وإما أن يتم إصلاحه ولكن على نحو سيئ. وثبات الأذى والإصلاح السيئ للأذى قد يتحوّلان مع الوقت إلى أذى مميت.

إن الموت الخلوي المحدث بالأشعة في معظم الأورام الصلبة هو من النوع الانقسامي، ويعد نسبياً موتاً متأخراً، مقارنة بنوع آخر يسمى الموت الخلوي المبرمج أو الاستماتة apoptosis الذي يعد موتاً سريعاً، ويحدث في الأورام الدموية.

يعتمد وقت حدوث الموت الخلوي الانقسامي على نشاط النسيج التكاثري قبل التشعيع. ومن هذه الناحية، **يتم تقسيم الأنسجة إلى قسمين: أ- أنسجة ذات ارتكاس باكر early reacting tissues** وهي الأنسجة المتميّزة بمعدّل تكاثر نشط كالجلد ومخاطية الأمعاء والجهاز المكوّن للدم. **ب- أنسجة ذات ارتكاس متأخر late reacting tissues** وهي الأنسجة التي تبدي تكاثراً قليلاً جداً كالرئة والكلية والكبد والنسيج الدبقي والنسيج الضام والبطانة الوعائية.

اختلاف حساسية الأنسجة للأشعة:

تختلف الحساسية للأشعة من نسيج إلى آخر، وعلى نحو عام تعد الخلايا غير البالغة، والخلايا سريعة النمو، والخلايا سريعة الانقسام هي الأكثر حساسية للأشعة. أما أكثر الخلايا مقاومة للأشعة فهي الخلايا البالغة، والخلايا بطيئة النمو.

التحمل النسيجي tissue tolerance:

هو مدى قدرة نسيج طبيعي معيّن على مقاومة تأثيرات

الأشعة، ويرتبط بعدة عوامل:

- الجرعة الكليّة.
- جرعة الجزء (جرعة الجلسة).
- حجم النسيج المتعرّض للأشعة.

وقد تمّ توثيق التحمل الشعاعي لمجموعة متنوّعة من الأنسجة الطبيعية عن طريق المتابعة السريرية الدقيقة الممتدّة سنينَ عديدة لمجموعات ضخمة من الأشخاص المعالجين.

تأثيرات الأشعة الباكرة (الحادّة) والمتأخرة في الأنسجة الطبيعية:

١- التأثيرات الحادة (الباكرة): تبدأ في أثناء فترة العلاج في الأسبوع الثاني أو الثالث وتخمد خلال ٦ أسابيع من إتمام العلاج. تكون موضعية تتعلق بالمنطقة المتعرضة للأشعة وتعتمد في آلية حدوثها على أذية الخلايا المتكاثرة بسرعة. يبين الجدول (١) بعض التأثيرات الحادة للأذى الإشعاعي.

٢- التأثيرات المتأخرة: التأثيرات المتأخرة هي في الواقع العامل المحدّد للجرعة في العلاج الشعاعي لأنها مضاعفات مترقية وليست ذاتية الانتهاء كما في التأثيرات الباكرة. وتحدث عموماً بعد مرور ٦ أشهر على نهاية العلاج الشعاعي، ولا يرتبط حدوثها بظهور الارتكاسات الحادّة أو شدّتها. تكون الأشعة مسؤولة عن التأثيرات المتأخرة لعلاج سرطان ما عندما تحدث هذه التأثيرات ضمن المنطقة التي تعرّضت سابقاً للأشعة.

من المعتقد أنّ سبب حدوث المضاعفات المتأخرة إما تمزّق البطانة الوعائية وإما نضوب الخلايا الجذعية في النسيج الطبيعي. ويبدو أنّ هذه التأثيرات المتأخرة ترتبط بمقدار الجزء أي جرعة الجلسة وكذلك بالجرعة الكلية للأشعة.

تشمل هذه التأثيرات المتأخرة: التنخر وتشكل الناسور والتقرح غير الملتئم وتضيق الأعضاء المعالجة والتليف ونقص نمو العظم عندما يعالج طفل في طور النمو والاعتلال النقوي والإصابة التأمورية والقلبية والقصور الكلوي والساد العيني وضعف الذاكرة.

الجرعة وقياسها في المعالجة الإشعاعية:

تهدف المعالجة الإشعاعية إلى إعطاء جرعة إشعاعية كافية ضمن حجم ورمي مستهدف مع حماية الأعضاء السليمة المجاورة.

تقاس الجرعة بالغراي gray، وهي الجرعة الموافقة لامتصاص طاقة مقدارها ١ جول من قبل مادة كتلتها ١كغ (1Gy=1J/Kg). لكن الجرعة الكلية لا تكفي للتعبير عن معالجة إشعاعية إذ يجب تحديد الجرعة المعطاة في كل جلسة أو جزء من المعالجة fraction وعدد الأجزاء في كل أسبوع ومدة المعالجة.

وبحسب التجزئة يمكن تعريف ما يلي:

التجزئة التقليدية conventional fractionation: جرعة

النسيج المشعّع	التأثير الحاد	الأعراض والعلامات
الجلد	التهاب الجلد	سخونة موضعية، حكة، ألم، احمرار، توسف جاف ورطب، سقوط الشعر
المخاطية الفموية البلعومية	التهاب المخاطية	عسر البلع، البلع المؤلم، إفرازات سميكة، نفس كريه مع خمج ثانوي
المريء	التهاب المريء	عسر البلع
الرئة	التهاب الرئة	سعال، عسر التنفس، ألم صدري جنبي
الأمعاء	التهاب المعدة والأمعاء	غثيان، قياء، ألم بطني، إسهال
المثانة	التهاب المثانة	عسر التبول، تعدّد بيلات
المستقيم والشرج	التهاب المستقيم والشرج	الزحير
نقي العظم	قلة الخلايا	تعب، نزف، حمى نقص الكريات البيض المعتدلة

الجدول (١) تأثيرات الأشعة الباكرة (الحادّة) في الأنسجة الطبيعية

الجزء هي ١,٨-٢ غراي (جزء كل يوم)، ٥ أيام كل أسبوع، يتبع ذلك يوما استراحة، ثم تعاد الكرة. وهي الطريقة القياسية والأكثر استعمالاً.

تم اختيار هذه الطريقة في التجزئة اعتماداً على أبحاث العالم الفرنسي كلوديو ريغو التي توصل من خلالها إلى الحصول على أفضل تناسب بين فعالية العلاج وتحمله.

نقص التجزئة hypofractionation: تعتمد على إعطاء جرعات أعلى من ٢ غراي في كل جزء من المعالجة وبالتالي عدد أجزاء أقل مما يسمح بإنقاص الجرعة الكلية إذ يحصل هنا على فعالية مكافئة بجرعة أقل لكن التأثيرات الجانبية أشد (٣٠ غراي معطاة في ١٠ أجزاء تعادل ٣٩,٦ غراي معطاة في ٢٢ جزءاً كل منها ١,٨ غراي). تستخدم هذه الطريقة في المعالجة التلطيفية خاصة حيث يُحصل على أثر فعال خلال جلسات محدودة ولا تهم التأثيرات الجانبية كثيراً لأن العمر المتوقع للبقاء ليس طويلاً ويمكن حتى إعطاء العلاج دفعة واحدة flash، مثال ذلك إعطاء ٨ غراي لتسكين الألم الناجم عن النقائل العظمية في جلسة واحدة وهو يعادل جرعة ٤٥ غراي بالتجزئة التقليدية.

فرط التجزئة hyperfractionation: تعتمد على إعطاء الجرعة اليومية بجزأين أو ثلاثة أجزاء كل منها أقل من ١,٨ غراي (مثال ذلك إعطاء ٨٧,٥ غراي في ٧٠ جزءاً كل منها ١,٢٥ غراي، جزأين كل يوم، ٥ أيام كل أسبوع وهي تعادل جرعة ٧٠ غراي معطاة في ٣٥ جزءاً كل منها ٢ غراي، جزء كل يوم، ٥ أيام كل أسبوع). تفيد هذه الطريقة في إعطاء جرعة أعلى ضمن الورم من دون إحداث مضاعفات في النسج السليمة، لأن المدة بين كل جزأين هي ٦-٨ ساعات مما يسمح للنسيج السليم بترميم الإصابة المحدثة شعاعياً ولكن هذا الوقت غير كافٍ للنسيج الورمي.

التجزئة المسرعة accelerated fractionation: تقوم على إعطاء العلاج في العطل من دون إنقاص جرعة الجزء، وبهذه الطريقة يقلل الزمن العلاجي الإجمالي، في حين يحافظ على عدد الأجزاء، وجرعة الجزء، والجرعة الكلية. وهنا تصبح التأثيرات الجانبية الحادة أشد، لكنها تتمكن من تقليل إعادة تشكل الخلايا السرطانية في الأورام المتكاثرة بسرعة.

فوائد التجزئة: تسمح التجزئة بإصلاح ما يسمى الأذية تحت المميتة التي تصبح مميتة في حال تراكمها، وهذا الإصلاح أكثر أهمية للخلايا السليمة منه للخلايا الورمية، وهو ما يسمى بالتأثير التمايزي للأشعة.

دور المعالجة الإشعاعية ضمن الخطة العلاجية للسرطان:

يمكن تمييز **نوعين** من المعالجة الإشعاعية، شافية وملطفة، وذلك تبعاً لمرحلة الورم.

١- المعالجة الإشعاعية الشافية:

تهدف المعالجة الإشعاعية الشافية إلى تأكيد السيطرة على العمليات الورمية وكذلك إلى الشفاء الموضعي أو الموضعي الناحي، كما تهدف إلى المحافظة على العضو المعني كلما كان ذلك ممكناً، **ويتحقق ذلك** إما باستخدامها **وحدها** وإما **بالمشاركة** مع الجراحة والمعالجة الكيميائية.

أ- تستخدم وحدها في الحالات التالية:

● **الأورام الصغيرة:** مثل سرطانات الفم واللسان والحبل الصوتي، والجلد، وقناة الشرج، وعنق الرحم، والموثة (البروستات). وتكون الجرعة من ٦٠-٧٠ غراي.

● **الأورام الحساسة شعاعياً:** مثال ذلك بعض حالات داء هودجكن والمفومة لا هودجكن، تشعيع سلسلة العقد حول الأبهر والحرقفية في حالات الورم المنوي. وتكون الجرعة ٢٥-٤٠ غراي.

● **الأورام غير القابلة للجراحة:**

× **بسبب الموقع:** كأورام البلعوم الأنفي.

× **بسبب الامتداد الموضعي أو الناحي:** كأورام عنق الرحم، والمجرى الهوائي العلوي.

× **بسبب رفض المريض للجراحة:** في المستقيم السفلي وقناة الشرج.

ب- المشاركة بين المعالجة الإشعاعية والجراحة:

● **المعالجة الإشعاعية قبل الجراحة preoperative RT:** تهدف إلى إنقاص حجم الورم وتسهيل استئصاله استئصالاً كاملاً. والجرعة الشعاعية لا تتجاوز ٤٥ غراي في هذه الحالة، وتجرى الجراحة بعد ٤-٦ أسابيع من انتهاء التشعيع.

تستطب هذه الطريقة في بعض حالات سرطان الثدي، وعنق الرحم، والمستقيم، والمجرى الهوائي العلوي.

● **المعالجة الإشعاعية بعد الجراحة postoperative RT:**

× إذا كان استئصال **الورم غير تام** أو غير كافٍ، أو أن الخواص النسيجية للقطعة المستأصلة ترجح إمكان حدوث نكس موضعي ناحي كما في حالات أدينوكارسينوما جسم الرحم (قليلة التمايز أو غير متمايزة، إصابة أكثر من نصف الطبقة العضلية) أو حالات ساركومة النسج الرخوة غير المتمايزة أو قليلة التمايز.

× إذا كانت **العقد اللمفاوية مصابة** (كما في سرطان الثدي، وعنق الرحم، والقصبات).

× بعد استئصال الورم مع **الحفاظ على العضو** (كما في سرطان الثدي، والحنجرة، والمثانة).

● **المعالجة الإشعاعية في أثناء الجراحة peroperative RT:** تهدف إلى القضاء على الخلايا الورمية التي قد تُترك أو تنتشر في منطقة العمل الجراحي (سرطانات المعدة والمعثكلة)، وميزتها الأساسية أنها تقدم حماية أفضل للبنى المجاورة، تعطى جرعة وحيدة ١٥-٢٥غراي، وتحتاج إلى أجهزة خاصة (سرطانات المعدة والمعثكلة).

ج- المشاركة بين المعالجتين الإشعاعية والكيميائية: كثيراً ما يتمّ الجمع بين الأشعة والأدوية الكيميائية السّامة للخلايا في علاج الأورام. يهدف العلاج الشعاعي إلى الضبط الموضعي للورم الأولي في حين يعمل العلاج الكيميائي في معظم الحالات على اجتثاث الانتقال المجهري البعيد، إضافة إلى فعله في تعزيز تأثير الأشعة في الورم إذا أعطيا معاً.

إنّ الجراحة الجذرية المستعملة في علاج سرطانات القناة الشرجية، والمريء، والثدي، والرأس والعنق، والمثانة استبدل بها أحياناً الجمع بين الأشعة والعلاج الكيميائي من أجل المحافظة على العضو. وقد أعطت هذه الطريقة معدّلات شفاء مماثلة لمعدلات الاستئصال الجراحي.

يمكن إعطاء العلاج الكيميائي قبل الأشعة أو بعدها أو معها وذلك بحسب الورم وكذلك بحسب الهدف المراد. ولكن يجب الانتباه للتأثيرات السمية التي قد تزداد بسبب هذه المشاركة.

٢- المعالجة الإشعاعية الملطفة:

تهدف إلى تحسين نوعية حياة المريض، وذلك بالسيطرة على الأعراض المزعجة كالألم الناجم عن الانتقالات العظمية، أو الأعراض الناجمة عن الانتقالات الدماغية، وكذلك الوقاية من المضاعفات المرتبطة بالورم كالنزف والانسداد.

كما تجرى على نحو إسعافي في بعض الحالات مثل انضغاط الحبل الشوكي، أو انسداد المجرى الهوائي، أو انسداد الوريد الأجوف العلوي.

أهم استطبابات الأشعة العلاجية بحسب الموقع التشريحي:

١- الأورام العصبية: تستخدم المعالجة الإشعاعية بعد الجراحة بهدف تحسين إنذار هذه الأورام السيئ، كما قد تجرى وحدها في بعض الحالات غير القابلة للجراحة.

٢- أورام الفم والبلعوم والحنجرة: قد تستخدم المعالجة الإشعاعية وحدها (أو مشاركة مع الأدوية الكيميائية) إما بهدف المحافظة على العضو كما في بعض أورام الحنجرة، وإما لعدم إمكانية إجراء الجراحة كما في أورام البلعوم الأنفي.

وقد تستخدم بعد الجراحة من أجل تشعيع منطقة الورم الأولي ومنطقة العقد اللمفاوية الناحية.

٣- الأورام الرئوية:

● الأورام الرئوية **صغيرة الخلايا:** المعالجة المفضلة هي المشاركة الإشعاعية الكيميائية.

● الأورام الرئوية **غير صغيرة الخلايا:** تعد الجراحة أساس المعالجة، وقد تتبع بالمعالجة الإشعاعية أو الكيميائية أو بكليهما معاً بحسب مرحلة الورم.

٤- أورام الثدي: تستطب المعالجة الإشعاعية دائماً حين تكون الجراحة المنجزة من النوع المحافظ (استئصال الكتلة الورمية مع الحفاظ على الثدي)، أما حين إجراء جراحة جذرية (استئصال الثدي كاملاً) فإن استطباب التشعيع يتوقف على مرحلة الورم.

في الحالات التي لا يمكن إجراء الجراحة فيها يمكن إجراء المعالجة الإشعاعية إما وحدها وإما غالباً بعد إعطاء العلاج الكيميائي.

٥- أورام المريء: يمكن استخدام المشاركة الإشعاعية الكيميائية بديلاً للجراحة في بعض الحالات.

٦- أورام المعثكلة: قد تستطب المعالجة الإشعاعية أحياناً، ولكن من الصعب الوصول إلى جرعة كافية للقضاء التام على الورم وذلك بسبب الموقع التشريحي للمعثكلة المحاطة بأعضاء مهمة كثيرة.

٧- أورام المستقيم: ثبت أن إجراء معالجة إشعاعية قبل الجراحة (مع مشاركة كيميائية أو من دون ذلك) يعطي نتائج أفضل من إجراء الجراحة أولاً، كما يعطي فرصة للحفاظ على الشرج في كثير من الحالات.

٨- أورام عنق الرحم: هناك خيارات علاجية متعددة ومختلفة تبعاً لمرحلة الورم، فقد تجرى الجراحة وحدها أو تسبق المعالجة الإشعاعية أو تتبعها، وقد تجرى المعالجة الإشعاعية وحدها، وقد تستطب المشاركة الإشعاعية الكيميائية.

٩- أورام جسم الرحم: تستطب المعالجة الإشعاعية (بعد الجراحة) دائماً حين وجود غزو ورمي لأكثر من نصف الطبقة العضلية، أو حين تكون الدرجة النسيجية قليلة التمايز أو غير متمايزة.

١٠- أورام الموثة (البروستات): تقدم المعالجة الإشعاعية

نتائج مماثلة للجراحة في الأورام الصغيرة، كما أنها المعالجة الوحيدة الممكنة (مشاركة مع العلاج الهرموني) في الأورام المتقدمة موضعياً.

١١- أورام المثانة: تشكل الجراحة المعالجة الأساسية لمعظم الحالات، ولكن الأشعة أو المشاركة الإشعاعية الكيميائية فعالة في بعض الحالات وتمكّن من المحافظة على المثانة إذا أنجزت بعد تجريف الورم تجريفاً جيداً.

١٢- أورام الخصية: يستطب تشعيع منطقة العقد اللمفاوية الحرقفية وحول الأبهر وقائياً أو علاجياً، حين يكون الصنف النسيجي للورم من النوع المنوي الصرف، أما إذا كان غير ذلك فتستطب المعالجة الكيميائية.

١٣- ساركومة النسج الرخوة: تستخدم المعالجة الإشعاعية بعد الجراحة غالباً من أجل تعقيم منطقة الإصابة من الخلايا الورمية.

١٤- اللمفومة: قد تستخدم المعالجة الإشعاعية في علاج لمفومة هودجكن ولمفومة لاهودجكن، بالمشاركة مع المعالجة الكيميائية وفقاً لبرامج علاجية متنوعة.

١٥- الأورام الجلدية: مع أن الجراحة تستخدم على نحو واسع لعلاج هذه الأورام، فإن المعالجة الإشعاعية تقدم نتائج جيدة ومقبولة من الناحيتين الورمية والجمالية في حالات كثيرة.

المعالجة الإشعاعية أو عن قرب brachytherapy أو curiethérapie:

الهدف من إجراء هذه الطريقة من المعالجة هو إعطاء جرعة عالية جداً في المنطقة التي يوضع فيها المصدر المشع، بمعنى آخر الهدف هو تحرير جرعة عالية موضعياً ضمن حجم يتناسب مع الورم.

تستخدم العناصر الفعالة إشعاعياً كالايريديوم ١٩٢ والسيزيوم ١٣٧، وتكون داخل محافظ (كبسولات) أو أنابيب على هيئة حبيبات كروية الشكل، توضع مباشرة داخل أنسجة الورم أو في موضع الورم بعد استئصاله وتدعى هذه التقنية الإشعاع الخلالي interstitial، وقد توضع في تجويف ما داخل الجسم، مثل تجويف الرحم فتدعى إشعاعاً تجويفياً intracavitary radiation أو توضع في لمعة عضو داخل الجسم مثل القصبات الهوائية أو المريء فتدعى إشعاعاً داخل اللمعة intraluminal.

هناك عدة **نماذج** بحسب معدل الجرعة: نموذج جرعة ذات معدل منخفض (LDR) تعطي من ٠,٤-٢ غراي في الساعة، ويمكن إبقاؤها في مواضعها عدة أيام، ونموذج جرعة ذات معدل مرتفع (HDR) تعطي أكثر من ١٢ غراي في الساعة وتزال بعد بضع دقائق، ونموذج جرعة ذات معدل نابض (PDR).

تطورت منذ عدة سنوات المعالجة الإشعاعية الداخلية لأورام الموثة، بوضع حبات اليود المشع ١٢٥ ضمن الموثة على نحو دائم على النقيض من بقية المعالجات، ويعود ذلك إلى أن نصف عمر هذا العنصر المشع قصير نسبياً (شهرين) وبالتالي يمكن الحصول على جرعة عالية ضمن الورم خلال عدة أسابيع.

أجهزة المعالجة الإشعاعية الخارجية:

١- قبل عام ١٩٥٠م كان العلاج الإشعاعي الخارجي يعطى بوساطة **الأشعة السينية** المتولّدة في أنابيب الأشعة السينية المفرغة. ومع أنّ معظم هذه الأجهزة قد استبدل بها العلاج بوساطة أجهزة الكوبالت ٦٠ والمسرعات الخطية لايزال لمولدات الأشعة السينية ذات الطاقة المنخفضة شأن محدود في علاج المرض السطحي.

٢- جهاز الكوبالت - ٦٠ telecobalt radiotherapy:

بدأ عصر الميغا فولت في الواقع مع دخول جهاز العلاج عن بعد بالكوبالت - ٦٠ في عام ١٩٥١م. للكوبالت - ٦٠ نصف عمر معقول يعادل (٥,٣ سنة) فلا تدعو الحاجة إلى استبدال المصدر ووضع مصدر جديد إلا كل ٣-٤ سنوات.

٣- المسرّع الخطي linear accelerator:

ظهر المسرّع الخطي في ستينيات القرن الماضي، وقد أحدث ظهوره ثورة في مجال العلاج الإشعاعي للأورام. يمكن استخدام الحزمة الإلكترونية عالية الطاقة الناتجة لعلاج الأورام السطحية أو يمكن جعلها تصطدم بهدف من التنغستين بغية توليد الأشعة السينية لعلاج الأورام العميقة.

يزوّد المسرع الخطي بالعديد من الأدوات المساعدة من أهمها:

- **أدوات قياس أبعاد الحقل العلاجي:** يتوافر في الجهاز نظام مؤشر رقمي يشير إلى طول الحقل العلاجي وعرضه، كما يتوافر نظام ضوئي يبيّن أبعاد الحقل على جلد المريض مباشرة.
- **أدوات قياس المسافة العلاجية:** هنالك نظام ضوئي لتعيين المسافة العلاجية (المسافة بين المصدر الشعاعي والجلد) وتظهر القيمة العددية لهذه المسافة على جلد المريض عند مركز الحقل العلاجي.
- **طاولة التحكم** [control table (console)]: توجد طاولة

التحكم خارج غرفة الجهاز. ويتم من خلالها بدء العلاج أو وقفه والتحكم في كمية الجرعة.

● **جهاز مراقبة المريض patient monitors**: يراقب المريض من خلال دارة تلفازية، ويمكّن جهاز المراقبة من التأكد من سير العلاج والتدخل في الوقت المناسب بإيقاف العلاج عند الضرورة.

تخطيط العلاج الإشعاعي الخارجي وتقنيات العلاج:

تخطيط العلاج هو العملية التي توفر إيصال جرعة إشعاعية متجانسة إيصالاً متكرراً إلى منطقة هدف محدّدة، بغية تحقيق الضبط الورمي مع إعطاء أقل جرعة ممكنة للأنسجة السليمة المحيطة على ألا تزيد الجرعة في هذه الأنسجة السليمة على حدود احتمالها. وبمعنى آخر تخطيط العلاج يرسم عملية توصيل العلاج الإشعاعي المقررة الخاصة بكل مريض. وفي أثناء تخطيط العلاج يعمل الطبيب الاختصاصي مع الفيزيائيين والفنيين لإتمام المراحل الضرورية كي يتمكن المريض من تلقّي الجلسات العلاجية.

١- تحديد الحجم المعالج:

تتطلب الخطوة الأولى في تخطيط العلاج الإشعاعي تحديد حجم النسيج الذي يتوجّب علاجه. ويتم هذا التحديد من قبل طبيب المعالجة بالأشعة بناءً على امتداد الورم وسلوكه الحيوي. ويتمّ الحصول على هذه المعلومات بوساطة فحص فيزيائي دقيق إضافة إلى المعلومات المأخوذة من الفحوص الشعاعية المناسبة. كما يعد تقرير التشريح المرضي أساسياً لتحديد الصنف النسيجي المرضي للورم وتأكيده وتحديد ما إذا كان القطع كاملاً أو لا إن كان قد أجري للمريض عمل جراحي. كما تعد المعلومات المقدّمة من قبل الجرّاح أساسية لتأكيد طبيعة الجراحة المنجزة وامتدادها أو وصف مفصّل للموقع الورمي أو للأمرين معاً.

لقد ثبت بوضوح أنّ التحمل النسيجي للأشعة ينخفض مع زيادة الحجم العلاجي لذلك يجب أن يكون الهدف العلاجي هو علاج أصغر حجم ممكن وكافٍ تماماً لعلاج كلّ خلية ورمية.

يمكن القول من الناحية الخلوية: إنّ الورم يشمل عدّة أقسام: عياني macroscopic، وامتدادات مجهرية micro extensions إلى الأنسجة المجاورة، ومرض تحت سريري subclinical disease من المفترض وجوده ولكنه غير مكتشف حتى تحت المجهر. يجب أن تغطي الحقول الإشعاعية كل الأقسام الثلاثة إضافة إلى هامش مناسب ليعوّض عن عدم الدّقة الهندسية خلال التعرّض للتشعيع.

يقوم الطبيب بتعيين ثلاثة أحجام منفصلة ومتعاقبة كما هو محدّد من قبل اللجنة الدولية للوحدات والقياسات الإشعاعية (International Commission on Radiation Units and Measurements).

أ- الحجم الورمي العياني [gross tumor volume (GTV)]: وهو حجم الورم المثبت سريرياً بما في ذلك العقد اللمفاوية الناحية غير الطبيعية بعد إجراء كلّ الاستقصاءات التشخيصية.

ب- الحجم الورمي السريري clinical tumor volume [(CTV)]: ويضمّ حجم الورم العياني (GTV) والمناطق التي لها خطر إيواء مرض تحت سريري مجهري.

ج- تحديد الحجم المستهدف planning target volume [(PTV)]: ويضم حجم الورم السريري (CTV) مع هامش محيطي، ويرجع ذلك إلى: (١) مراعاة تحرك المريض في أثناء العلاج، (٢) مراعاة احتمالات تحرّك العضو الذي يضم الحجم السريري (CTV) مثل حركات التنفس، (٣) مراعاة احتمالات تغير حجم العضو وشكله الذي يضم الحجم السريري (CTV) أو الأعضاء المجاورة، مثل الاختلاف في درجة امتلاء المثانة.

٢- التثبيت والمحاكاة immobilization and simulation:

إنّ هدف العلاج الإشعاعي هو إيصال جرعة محدّدة من الأشعة إلى الحجم المستهدف، أي النسيج الورمي مع هامش، مع تخفيض الجرعة في الأنسجة السليمة المحيطة إلى حدّها الأدنى. وتعتمد الجرعة الإشعاعية الموصوفة على موقع الورم، ومرحلة الورم، وعلى الحالة النسيجية للورم. ولأسباب شعاعية حيوية (راديوبيولوجية) فإنّ الجرعة الإشعاعية تعطى بأجزاء إفرادية أو متعدّدة يومية خلال فترة زمنية من عدّة أسابيع. ومن المهم خلال العلاج الإشعاعي التأكد من أنّ الطريقة التي يعالج فيها المريض يمكن تكرارها في كل جلسة وأنّ الحجم ذاته يتمّ تعريضه للأشعة خلال كلّ جلسة.

المحاكاة simulation هي عملية التخطيط التي تجرى قبل الجلسة العلاجية الأولى، وخلالها يتمّ تحديد المنطقة التشريحية الواجب علاجها تحديداً دقيقاً. ويتمّ خلال المحاكاة بناء استراتيجية علاج المريض بطريقة قابلة للتكرار يومياً. ويتضمّن هذا وضعية المريض والتثبيت في أثناء العلاج وعدد الحقول وزوايا المسدّد collimator، وأحجام الحقول، وأشكال الحقول. يتم رسم حواف كل حقل ومركزه على جلد المريض أو على وسائل التثبيت المستخدمة، كما

يتم وشم نقاط مناسبة تساعد على وضع المريض بالوضعية العلاجية في كلّ جلسة. وتؤخذ أفلام لكل حزمة إشعاعية تسمح للطبيب بتحديد المناطق التي يجب حمايتها في أثناء العلاج. كما تساعد على مراقبة صحة تكرار تقنية العلاج بوصفها صوراً مرجعية للحقل الشعاعي تقارن بها الصور التي تؤخذ على جهاز المعالجة مرة كل أسبوع في فترة العلاج.

لتحديد المنطقة المستهدفة يعتمد الطبيب على الفحص الفيزيائي، والصور الشعاعية، واستقصاءات تشخيصية أخرى، مثل التصوير المقطعي المحوسب، والتصوير بالرنين المغنطيسي (MRI)، والتصوير بالأمواج فوق الصوتية.

يساعد استخدام علامات معدنية أو أسلاك توضع على المريض في تحديد موقع الورم أو تحديد موقع البنيات الحرجة critical structures، أو تحديد الأمرين معاً. وعلى نحوٍ مشابه فإنّ استخدام مادة ظليلة للأشعة عند المحاكاة يمكنه أن يحدّد موقع الأحشاء كالأمعاء أو المثانة.

يتمّ تنفيذ المحاكاة على جهاز المحاكاة simulator، وللمساعدة في تخطيط علاج المريض فإنّ غرفة المعالجة تحوي أيضاً مصادر ضوئية ليزرية مثبّتة على الجدران.

إنّ الهدف من جهاز محاكاة العلاج الشعاعي هو تقليد وحدة المعالجة الشعاعية، ولكن بدلاً من توليد حزمة أشعة علاجية عالية الطاقة، فإنّه يولّد أشعة سينية منخفضة الطاقة من أجل الصور الشعاعية. يحوي رأس جهاز المحاكاة على أنبوب أشعة سينية تشخيصي.

يمكن إدخال التصوير المقطعي المحوسب في تخطيط العلاج للمناطق العميقة أو المعقّدة في عملية تدعى التخطيط بالـ (CT) وقياس الجرعة بطريقة ثلاثية الأبعاد.

وأُدخلت في السنوات الأخيرة تقنيات جديدة اعتماداً على طريقة التشعيع ثلاثية الأبعاد، مثل تقنية المعالجة الإشعاعية معدّلة الشدة IMRT، مما سمح بإعطاء جرع شعاعية عالية جداً مركزة في منطقة الورم وأمكن بذلك الوصول إلى تعقيم الخلايا الورمية تعقيماً تاماً، من دون أن يؤذي الأنسجة السليمة المجاورة.

٣- مراقبة العلاج:

تتضمن المراقبة الدورية للشروط التقنية لتطبيق العلاج، والمراقبة السريرية لتأثيرات الأشعة.

أ- المراقبة التقنية: التحقق من دقة عمل الأجهزة من قبل الفيزيائيين والمهندسين، وضبط زمن التعرض والجرعة في كل جلسة.

التحقق من صحة وضعية المريض والحزم الإشعاعية.

ب- المراقبة السريرية: تجرى عادة أسبوعياً فيتأكد الطبيب من التحمل العام للعلاج (الحالة العامة للمريض، والوزن، والحالة النفسية)، والتحمل الموضعي (التأثيرات الجانبية للعلاج، وصف الأدوية اللازمة)، والتحمل الدموي أحياناً.

التأثيرات الجانبية ومضاعفات العلاج الإشعاعي:

تنشأ التأثيرات الجانبية والمضاعفات بسبب الأذى الناجم عن تعرّض الأنسجة السليمة الواقعة ضمن منطقة العلاج، ولهذا يسعى الطبيب جاهداً إلى استخدام التقنيات العلاجية المناسبة التي تحدّ من تعريض الأنسجة السليمة في أثناء العلاج. ومن المفيد أن يحاط المريض علماً بالتأثيرات الجانبية والمضاعفات المحتملة في أثناء العلاج وبعده وطرق مواجهتها والتعامل معها؛ فذلك من شأنه إزالة الرهبة من العلاج الإشعاعي ومشاركة المريض الإيجابية في التغلب على مصاعب العلاج.

١- الإحساس بالتعب والإرهاق:

قد يحدّ هذا الشعور من نشاط المريض وقدرته على بذل الجهود ولاسيما اضطرار المريض للسفر اليومي لتلقي الجلسات الإشعاعية. ويجب ألا ينتاب المريض القلق بسبب هذا الإحساس وعليه أن يستجيب لرغبات جسمه وحاجته إلى مزيد من الراحة، كما عليه أن يعلم أنّ هذا الإحساس قد يستمر بضعة أشهر بعد انتهاء العلاج.

٢- التأثيرات الجلدية:

تتوقف حدّة التأثيرات الإشعاعية على الجلد على الطاقة الإشعاعية المستخدمة، فكلما ازدادت هذه الطاقة ازدادت قدرة الأشعة على النفاذ وقلّت الطاقة الممتصّة في الجلد وقلّ معها أذى الجلد. وهذه إحدى مزايا استخدام أشعة ذات طاقة عالية في علاج الأورام العميقة. يتشكل الجلد من نسيج ذي ارتكاس باكر (البشرة وملحقات الجلد) ونسيج ذي ارتكاس متأخر (الأدمة).

ولتأثيرات الأشعة على الجلد درجات مختلفة من حيث الشدّة تبدأ بالاحمرار الذي قد يظهر في الأسبوع الثاني من بدء العلاج وقد يلي ذلك تقشّر الجلد تقشراً جافاً وسقوط الشعر (يحدث سقوط الشعر في الأسبوع الثالث). غالباً ما يتوقف التأثير عند هذا الحدّ (يهمد الاحمرار بعد ٤ أسابيع) إلا أنّ تأثر الجلد قد يكون في بعض الحالات أكثر حدّة إذ يلي الاحمرارَ تكوّنُ فقاعات بداخلها سائل مصلي. يحدث التوسف الرطب في الأسبوع الرابع ويكون مسبوقاً باحمرار شديد. وغالباً ما تهدأ هذه الالتهابات وتختفي خلال ٢-٤ أسابيع بعد انتهاء العلاج.

يمثل النخر الجلدي مع فقدان خلوي بشروي كامل الأذى الحادّ الأكثر شدّة؛ إذ يتطور الاحمرار بعد جرعة كبيرة إلى تشكيل فقاعات عميقة ممتدّة إلى ما بعد الأدمة، وحين تتمزّق الفقاعات تنكشف عن سطح متسلخ، وهكذا تتشكل قرحة نخرية تستمرّ مدّة طويلة. يتأخر شفاء القرحة النخرية بسبب الأذى الوعائي المرافق في الأدمة.

باستثناء حالة التنخر تحدث استجابة ظهارية مجدّدة في الأسبوع الثاني أو الثالث، وتتقدم هذه الاستجابة لتجدّد البشرة. وقد يكون التجدد تاماً لكن البشرة الجديدة قد تكون رقيقة،عديمة الشعر، وجافة بسبب عدم شفاء الغدد الدهنية والعرقية. وقد يكون الجلد الجديد أيضاً عديم التصبغ أو مفرط التصبغ أو يحوي الحالتين معاً.

يجب العناية بالجلد بتجنّب التعرّض للحرارة ومصادر التخريش الأخرى كالاحتكاك أو استعمال الأشرطة اللاصقة أو مزيلات التعرق الحاوية على الكحول، كما يجب تهوية الجلد جيداً.

إضافة إلى التأثيرات الحادّة الباكرة التي تظهر في أثناء العلاج قد تحدث بعض التغيرات في الجلد بعد فترة طويلة من الزمن. فالارتكاسات الأدمية المتأخرة تحدث بعد أشهر أو سنين وتتطوّر ببطء شديد وتظهر بشكل تليّف أدمي، أو توسع الشعيرات الدموية، أو التنخر الأدمي. وتتميّز هذه التغيّرات المتأخرة بأنها تنمو ببطء وقد تحتاج ٢-٥ سنوات حتى تبلغ ذروة شدتها. وتهدف تقنيّة المعالجة الشعاعية الحديثة إلى تجنّب حدوث هذه التأثيرات المتأخرة أو تخفيف حدتها.

٣- التغيّرات الدمويّة:

قد تحدث تغيرات في خلايا الدم نتيجة العلاج الإشعاعي ولاسيما إذا كان من الضروري تعريض أجزاء كبيرة نسبياً من الجسم للأشعة وخاصة إذا كانت هذه الأجزاء تحتوي على نقي عظمي نشط مكوّن لخلايا الدم. وفي هذه الحالة يكرر فحص الدم لكشف ما قد يحدث فيه من انخفاضات العناصر الدموية الخطرة.

يؤدّي التشعيع إلى قتل الخلايا الجذعية والخلايا الطليعية الباكرة في نقي العظم مما يؤدي إلى نقص تجدد العناصر الدموية المحيطية. تعد الخلايا اللمفاوية (التي تقوم بوظائف المناعة) أكثر الخلايا الدموية حساسيّة للأشعة، وقد يلاحظ انخفاض عددها خلال ساعات من التعرّض. ويلي ذلك خلال يومين انخفاض عدد الكريات البيض متعدّدة النوى (المنوط بها مهمّة التهام الأجسام الغريبة والجراثيم). أما الصفيحات الدموية والكريات الحمر فلا يظهر انخفاض عددها إلا بعد ٧-١٠ أيام.

تمثل هذه التغيّرات، في معظم الأحيان ظواهر مؤقتة وتعود الأمور إلى الوضع الطبيعي خلال ٢-٣ أسابيع. إلا أن لكل نوع من خلايا الدم مستوى حرجاً يجب ألا يقلّ عددها عنه، وقد يقتضي الأمر عند الوصول إلى هذا المستوى الحرج وقف العلاج مؤقتاً أو اللجوء إلى نقل الخلايا الحمر أو الصفيحات أو استخدام بعض العقاقير المنشطة لتكوين الكريات البيض متعدّدة النوى.

والنقي العظمي شديد الحساسية للأشعة، إذ إن جرعة إشعاعية مفردة لكامل الجسم مقدارها (٤ غراي) تؤدّي إلى موت نحو نصف المرضى، وتحدث أكثر هذه الوفيات بسبب تثبيط النقي الباكر. وقد سمح زرع النقي العظمي بإعطاء جرعة أعلى لدى تشعيع كامل الجسم بوصفه جزءاً من علاج ابيضاض الدم الحاد وأمراض أخرى بما فيها اللمفومة والورم النقوي.

يمكن أيضاً تعريض مناطق كبيرة من الجسم للأشعة لعلاج انتقالات عظمية واسعة الانتشار ومؤلمة من دون اللجوء إلى تقنيّات زرع النقي لأنّ النقي غير المشعّع قادر على المعاوضة بوساطة الإنتاج الزائد. وهذا هو أساس ما يدعى تشعيع نصف الجسم وهي طريقة مستعملة على نحوٍ زائد لتلطيف ألم المرضى المصابين بمرض انتقالي واسع الانتشار، ويمكن إعادة تشعيع النصف المقابل من الجسم شريطة ترك فاصل مناسب يعادل ٦-٨ أسابيع بين جزأيَ العلاج.

٤- التأثيرات الجانبية للعلاج الإشعاعي في منطقة الرأس والعنق:

الغدّة النكفية سريعة وشديدة التأثر بالأشعة. ولما كانت هذه الغدّة المصدر الرئيس للعاب فإنّ تأثرها بالأشعة يؤدّي إلى نقص إفرازه وإلى الإحساس بجفاف الفم xerostomia والحلق، ويمثل هذا أحد الأعراض المبكرة لتعرّض هذه الغدّة للأشعة. يقوم اللعاب بتسهيل عملية المضغ كما أنه يمنع تراكم فضلات الطعام في الفم وبين الأسنان ما يساعد على التخلص من الجراثيم والفطريات فضلاً عن احتوائه على مواد مضادّة لنموّها. ولذلك فإن جفاف الفم يساعد على نمو الجراثيم ويزيد من خطر النخرات السنية. كما يؤدي جفاف الفم إلى إضعاف حاسة التذوق. وقد يتسبّب التعرّض الإشعاعي في ضمور الحليمات الذوقية نفسها مما يزيد من ضعف حاسة التذوق. ويعبّر المريض عن حدوث هذه التأثيرات بأنه فقد القدرة على التمييز بين مذاق الأطعمة المختلفة وأنها قد أصبحت ذات مذاق واحد كثيراً ما يوصف بأنه مذاق

معدني. ويمتدّ الإحساس بجفاف الريق إلى أكثر من عام قد يليه تحسّن جزئي. وليس من المتوقع الاستعادة الكاملة، ويجب أن يحاط المريض علماً بذلك. ويجب إجراء تقييم دقيق لحالة الأسنان من قبل طبيب الأسنان الذي يقوم بقلع جميع الأسنان غير السليمة، أو المتنخرة، أو المكسورة، كما قد يقوم طبيب الأسنان طوال فترة العلاج الشعاعي بطلاء الأسنان بمركبات خاصة تحتوي على عنصر الفلور. ومن المهم أن يتّبع المريض نظاماً صارماً لضمان نظافة الفم وذلك باستعمال غسولات فموية مطهرة عدّة مرات يومياً ولاسيما بعد وجبات الطعام. ويجب على المريض تنظيف الأسنان في الصباح والمساء وبعد كل وجبة باستعمال فرشاة أسنان ناعمة ومعجون أسنان يحتوي على الفلور. أما فيما يخص جفاف الفم فهناك مستحضرات لعاب صنعية لزجة يكسو بها المريض لسانه وفمه قبل كل وجبة من وجبات الطعام. كما أنّ مختص التغذية قد يضع للمريض نظاماً غذائياً خاصاً مكوّناً من أطعمة سهلة المضغ والبلع وذات قوام يناسب جفاف الفم مع إشباع جميع الحاجات الغذائية.

قد يسبّب التعرّض الإشعاعي **تغيرات التهابية** في أغشية الفم والبلعوم والحنجرة، تظهر بعد أسبوعين إلى ثلاثة أسابيع من بدء العلاج. تزيد هذه الارتكاسات من شدّة الأعراض الناجمة عن جفاف الفم والحلق جاعلة البلع صعباً ومؤلماً مع فقد الشهية مما قد يؤدّي إلى نقص الوزن. وقد يحدث أيضاً بحّة في الصوت. وقد يحتاج الأمر إلى إعطاء مسكنات الألم وتناول أطعمة طرية سهلة البلع. ويدعم هذا بتناول بعض مستحضرات الغذاء السائل ذي القيمة الغذائية والسعرية العالية. ينصح كذلك بغسولات الفم مع مخدّر موضعي قبل وجبات الطعام، وعدم تناول الغذاء الحارّ أو المحتوي على التوابل أو الخل. ويجب على المريض طوال فترة العلاج الإشعاعي وبعدها الامتناع الكامل عن التدخين والكحول، والبحث بنفسه وفي ضوء خبرته الخاصة عن أفضل الأطعمة التي تناسب حالته.

سقوط الشعر هو أحد الأعراض الجانبية للعلاج الإشعاعي، ويقتصر هذا السقوط على المنطقة المعالجة دون غيرها، ولهذا الأمر أهمية نفسية خاصة في سقوط شعر الرأس عند النساء. يبدأ الشعر في السقوط خلال الأسبوع الثالث من العلاج وتتوقف احتمالات عودة نمو الشعر على كمية التعرّض الإشعاعي. وقد يبدأ الشعر في النمو من جديد بعد شهرين أو ثلاثة أشهر من نهاية العلاج الإشعاعي. وكثيراً ما يختلف الشعر الجديد عن الشعر الأصلي في غزارته ولونه ونعومته.

الساد العيني cataract من المضاعفات التي تحدث بعد فترة حضانة يتناسب طولها تناسباً عكسياً مع الجرعة (بين ٦ أشهر و٣٥ سنة)، ويراوح في المتوسّط بين عامين وثلاثة أعوام. ولذلك تراعى حماية العين بوضع واقٍ من الرصاص شريطة عدم حجبه منطقة الورم الواجب علاجها.

و**التهاب القناة السمعية** الخارجية والأذن الوسطى والداخلية من المضاعفات الواجب تجنبها بوضع واقٍ من الرصاص شريطة عدم حجبه منطقة الورم الواجب علاجها، لما يسبّبه هذا الالتهاب من أعراض مزعجة كالألم والإفرازات وضعف حاسة السمع والطنين والدوار.

٥- التأثيرات الجانبية للعلاج الإشعاعي في منطقة الصدر:

تعد **صعوبة البلع** أحد الأعراض الجانبية للعلاج الإشعاعي نتيجة لتعرّض المريء الصدري للأشعة. يبدأ ذلك خلال الأسبوع الثاني أو الثالث من العلاج وقد يؤدّي إلى فقد الشهية ونقص الوزن. وتُتبع مع هذه الأعراض الأساليب العلاجية السابق ذكرها في الأعراض المماثلة في الرأس والعنق. قد يعاني المريض الغثيانَ وفي بعض الأحيان القياءَ ولاسيما إذا شملت المنطقة المعرّضة للأشعة المعدة.

الرئة هي أحد الأعضاء التي تتأثر بالتعرّض الإشعاعي، كما يحدث حين علاج سرطان الثدي أو الرئة أو المريء أو بعد تشعيع كامل الجسم total-body irradiation. **يمكن تقسيم الأذى الرئوي المحدث بالأشعة إلى:**

أ- التهاب رئوي باكر يظهر خلال ٢-٦ أشهر. وتفيد الستيروئيدات في علاجه.

ب- تليّف رئوي متأخر يحدث بعد ٦ أشهر.

وليس من الواضح ما إذا كانا طورين للعلة نفسها أو هما نمطان متميّزان من الإصابة. قد تكون الإصابة الرئوية صامتة سريرياً ولكنها تكون عادة عرضية وتشمل الأعراض السعال وصعوبة التنفس والألم الصدري. وتظهر علامات الإصابة الرئوية على صورة الصدر الشعاعية البسيطة على شكل كثافات رئوية يمكن كشفها أحياناً مصادفة في أثناء الفحص الشعاعي المنوالي (الروتيني) للصدر قبل ظهور الأعراض الصدرية.

الوقاية من حدوث الأذيات الرئوية أكثر جدوى من علاجها بعد حدوثها. وتشمل أساليب الوقاية:

أ- الحدّ من الجرعة الواصلة إلى الرئة.

ب- إنقاص مساحة التعرّض الرئوي.

ج- استخدام جرعات صغيرة في كل جُزء وفقاً لمخطط تجزئة معين ويزيد هذا من تحمل الرئة للتعرّض الإشعاعي.

قد تتأثر عضلة القلب بالتعرض الإشعاعي نتيجة ما يلحق الأوعية والشعيرات الدموية من أذى قد ينجم عنه قصور في تغذية هذه العضلة. وربما لا تظهر نتائج تعرض عضلة القلب للأشعة إلا بعد عدّة أعوام. وقد يؤدي تعرض غشاء التأمور المحيط بالقلب إلى التهاب هذا الغشاء وتجمّع السائل بداخله مما يحد من كفاءة انقباض العضلة القلبية. ويختلف تأثر التأمور بالأشعة عن تأثر عضلة القلب في أنه يحدث في وقتٍ مبكر نسبياً (عدّة شهور).

ويمكن تجنب هذه المضاعفات خلال تخطيط العلاج الإشعاعي عن طريق تخفيض الجزء القلبي الواقع داخل المنطقة العلاجية المستهدفة.

٦- التأثيرات الجانبية للعلاج الإشعاعي في منطقة البطن والحوض:

تحدث معظم الأعراض نتيجة تعرّض الجهاز الهضمي للأشعة. ومن هذه الأعراض ما يحدث بعد فترة وجيزة من انتهاء الجلسة الإشعاعية كالغثيان والقياء نتيجة التشنج المعدي وتأخر تفريغ محتوياتها إلى العفج. كما أنّ أذى الغشاء المخاطي للأمعاء يمكن أن يسبّب الانتفاخ والمغص أو الإسهال ويبدأ ذلك بعد عدة أيام من التعرض للأشعة. ويعالج بتناول الكثير من السوائل وتجنب الأطعمة الغنية بالألياف مثل الخضار والفواكه والخبز الأسمر، والإكثار من الأطعمة قليلة الألياف مثل الأرز والمعكرونة والخبز الأبيض والدجاج واللحم، وإعطاء الأدوية المضادة للإسهال. وقد يحتاج الأمر (في الحالات الشديدة) إلى التسريب الوريدي لكميات من المحاليل بغية تعويض ما فقد عن طريق القياء والإسهال من سوائل وشوارد.

تتعرّض المثانة والمستقيم للأشعة في أثناء علاج أورام الحوض. وقد يسبّب التهاب المثانة المحدث بالأشعة ألماً في أثناء التبوّل وكثرة مرّات التبوّل. ويعالج ذلك بكثرة شرب السوائل والامتناع عن شرب القهوة والشاي والخمور وبالأدوية المهدّئة للتشنّج المثاني. ويتسبب التهاب المستقيم في حدوث الزحير (رغبة كاذبة بالتغوّط) يصاحبه المخاط وأحياناً الدم. ويعالج بتجنب الأطعمة الغنية بالألياف وبتناول الملينات كزيت البارافين وحقن المستقيم بمحلول النشاء لما له من تأثير ملطف.

٧- تأثير العلاج الشعاعي في النخاع الشوكي:

يمتد النخاع الشوكي من الفقرة الرقبية الأولى إلى الحدّ الفاصل بين الفقرة القطنية الأولى والثانية. تمثل إصابة النخاع الشوكي أحد المضاعفات الخطرة للعلاج الإشعاعي نظراً لما تسببه من شلل دائم. يتحكم في التحمل الإشعاعي للنخاع الشوكي عدة أمور مهمة مثل:

أ- طول النخاع الشوكي المتعرّض للأشعة.

ب- التجزئة المستخدمة.

ج- الجرعة الكلية المعطاة.

وعموماً يجب مراعاة عدم تعريض النخاع الشوكي لجرعة تزيد على (45Gy).

٨- تأثير العلاج الشعاعي في النشاط الجنسي والخصوبة لدى الذكور:

تتكوّن الخصية من نوعين من الأنسجة: يقوم النسيج الأول بوظيفة تكوين النطاف، وهو نسيج شديد الحساسية للأشعة، وينجم عن أذيته نقص تكوين نطاف جديدة أو توقفه مما يؤدّي إلى ضعف الخصوبة أو العقم. من جهة أخرى قد تحدث الجرعات الشعاعية الصغيرة تغيّرات وراثية في النطاف المتكوّنة حديثاً مما قد يؤدّي إلى عيوب خلقية في الجنين في حالة تلقيح البويضة بنطفة مصابة. ويختصّ النسيج الثاني بإفراز هرمون الذكورة testosterone المسؤول عن مظاهر الذكورة الجسدية والجنسية، وحساسية هذا النسيج للأشعة أقل بكثير من حساسية النسيج الأوّل.

قد تتعرّض الخصيتان للأشعة في أثناء العلاج الإشعاعي لأورام الحوض سواء كان ذلك نتيجة للتعرّض المباشر أم التعرّض للأشعة المبعثرة من الأجزاء المجاورة، ولذلك يبذل اهتمام خاصّ في أثناء التخطيط العلاجي لمنع وصول الأشعة للخصيتين. وقد يتطلّب هذا إضافة درع واقية ثخينة مصنوعة من الرصاص تحيط بالخصيتين في أثناء جلسات الأشعة وبذلك تقل كمية التعرّض إلى حدٍ كبير. وتزداد أهمية هذه الاحتياطات في المرضى صغار السن نسبياً المصابين بأورام قابلة للشفاء وذلك بغية الحفاظ على خصوبتهم وقدراتهم الجنسية. ويجب أن يناقش الطبيب هذه الاحتمالات مع مرضاه لإزالة مخاوفهم وزيادة ثقتهم بجدوى العلاج وتأكيد أنّ العلاج الإشعاعي الذي يتعرّضون له يراعي الحفاظ على القدرات الجنسية، إلا أنه من الواجب اتخاذ احتياط خاص للإنجاب؛ إذ إنّ الجرعات الصغيرة من الأشعة قد تسبب تغيرات وراثية ضارّة في النطاف ومن الواجب الامتناع عن الإنجاب مدة عامين على الأقل لإتاحة الوقت للتخلص من الخلايا الأرومية المصابة.

وقد يشكو بعض المرضى من ضعف قواهم الجنسية في

أثناء العلاج الإشعاعي أو بعده على الرغم من الحماية الكافية للخصية، ويرجع ذلك عادة للقلق والضغوط النفسية التي يتعرَض لها المريض بسبب المرض والعلاج. إلا أنّ ذلك قد يعود لأسباب طبية أخرى وعلى المريض مناقشة كل هذه الأمور مع طبيبه.

٩- تأثير العلاج الشعاعي في النشاط الجنسي والخصوبة لدى الإناث:

يتكون المبيض من بويضات يحيط بها عدد كبير من الخلايا التي تقوم بتغذيتها في أثناء نضجها فضلاً عن إفرازها لهرمونات المبيض (الإستروجين والبروجيسترون) المسؤولة عن صفات الأنوثة ونمو الجهاز التناسلي. البويضة خلية غير قادرة على الانقسام إلا بعد تلقيحها بالنطفة وبدء عملية تكوين الجنين. وتختلف البويضة عن النطاف بعدم وجود خلايا أرومة أم مكونة لها إذ إن هذه الخلايا الأم تختفي قبل الولادة ويبقى داخل كل مبيض عدد محدود من البويضات، وعند حلول سن البلوغ وبدء دورات الطمث الشهرية تنضج بويضة كل دورة، قد يتم تلقيحها بنطفة أو تموت في حالة عدم التلقيح. وتتكرر هذه العملية كل شهر حتى نفاد البويضات وعندئذٍ يحلّ ما يسمى بسن الإياس. ويصاحب هذا ضمور الخلايا المحيطة بالبويضة وتوقف تكوين هرمونات الأنوثة في المبيض إلا أنّ تكوين هذه الهرمونات قد يستمر وإن كان بكميات أقل في الغدة الكظرية. وتستمرّ هذه الهرمونات في المحافظة على قدر من صفات الأنوثة ويتوقف هذا على مدى استجابة الغدة الكظرية لتوقف وظائف المبيض.

البويضة شديدة الحساسية للأشعة على الرغم من عدم قدرتها على الانقسام، وموتها نتيجة للتعرّض الإشعاعي يصاحبه ضمور في الخلايا المكونة للهرمونات ويختلف ذلك عن التأثير الشعاعي في الخصية إذ إنّ ضمور الخلايا المكوّنة للنطف لا يتبعه ضمور الخلايا المكوّنة لهرمون الذكورة لأنّها أكثر مقاومة للأشعة. وذلك يعني أنّ عقم الذكور لا يتبعه بالضرورة تأثر القدرات الجنسية.

يتعرّض المبيضان لجرعات كبيرة من الأشعة في أثناء العلاج الإشعاعي لأورام الجهاز التناسلي أو أورام المثانة أو المستقيم وهو أمر لا يمكن تجنبه في مثل هذه الحالات، ولهذا فإنّ العلاج الإشعاعي قبل توقف دورة الطمث غالباً ما يؤدّي إلى ضمور المبيضين وتوقف الإباضة والدورة الطمثية (سن إياس صنعي). ويصاحب ذلك أعراض مماثلة لتلك التي قد تحدث مع سن الإياس الطبيعي من توتر عصبي والإحساس المفاجئ بالحرارة وجفاف المهبل. إلا أنّ هذه الأعراض قد تكون أشدّ حدّة وخاصة في صغيرات السن نظراً للتوقف السريع نسبياً لوظائف المبيضين. ومن الممكن تخفيف هذه الأعراض باستخدام بعض الأدوية المهدّئة أو جرعات صغيرة من هرمون الإستروجين لتعويض النقص السريع في مستوى الهرمون الطبيعي إلى أن تخف حدّة الأعراض أو تزول تلقائياً نتيجة لتنشيط الغدة الكظرية. على أن يتم ذلك تحت الإشراف الطبي الدقيق.

ومن الممكن تجنب تعريض المبيضين للأشعة في أثناء علاج بعض أورام الحوض خارج الجهاز التناسلي مثل أورام العقد اللمفاوية باستخدام دروع رصاص واقية، وقد يلجأ إلى إجراء جراحة بسيطة لإزاحة المبيضين وتثبيتهما في موضع جديد خارج المنطقة المعرّضة للأشعة. وكثيراً ما تستعمل هذه الطريقة قبل العلاج الإشعاعي للفتيات.

وضمور المهبل أحد الآثار الجانبية للعلاج الإشعاعي لهذه المنطقة، وينجم عنه ضيق المهبل وجفافه مما يجعل الجماع صعباً. من الممكن تجنب هذا الضيق باستخدام موسّعات المهبل والكريمات الملّينة للتغلب على جفاف المهبل. كما أنه من المفيد أن تدرك المريضة أنّ عملية الجماع المنتظمة في ذاتها قد تحدّ من انكماش المهبل.

المعالجة الكيميائية للأورام

مروان بشور

مبادئ المعالجة الكيميائية:

العلاجات الكيميائية:

هي أدوية تعطى بطريق جهازي تؤدي إلى أذية جزيء الـ DNA أو RNA أذية مباشرة، ومن ثم إلى موت الخلية المبرمج وأحياناً إلى التنخر.

ولكن المسافة بين الفعالية العلاجية ضد الخلايا السرطانية وبين التأثيرات السمية في الأنسجة الطبيعية ضيقة جداً؛ لأنها ليست نوعية للخلايا السرطانية (كبعض العلاجات البيولوجية) ولأن الفعالية التكاثرية للخلايا السرطانية ليست أكثر بكثير من الخلايا العادية.

وتحدد الجرعة وطريقة الإعطاء استناداً إلى درجة تحمل الأنسجة الطبيعية ولاسيما تلك الأنسجة سريعة التكاثر مثل نقي العظام والمخاطيات والجهاز الهضمي.

كل الأنسجة قابلة للتأثر بالعلاج الكيميائي بغض النظر عن حركية الدواء أو الألفة مع بعض الأنسجة (كألفة الجزئيات للنسيج الكلوي والنسيج العصبي).

يحدث التأثير العلاجي في الخلايا السرطانية بعدة آليات تم تعرفها بكشف الفرق بين الخلايا الطبيعية والخلايا المتحولة.

عُرفت معظم الأدوية القديمة عن طريق اختبارات تجريبية لعديد من المركبات مثل العوامل المؤلكلة، أما الأدوية البيولوجية الجزيئية الحديثة فتتوجه إلى عيوب جينية معينة في الجزيئات داخل الخلايا السرطانية.

يمكن الحد من حدوث سمية النسج الطبيعية في بعض المواقع بإضافة عوامل نمو مثل العامل الحاث للمحببات (G-CSF) أو حقن الخلايا الجذعية الذي يخفف من السمية على نقي العظام.

أدى استخدام العوامل البيولوجية - الأكثر نوعية والأقل تأثيراً في مرحلة ما قبل الموت الخلوي ومشاركتها مع العوامل الأخرى السامة للخلية - إلى تحسن نسبة الاستجابة العلاجية.

تبدي معظم الأورام مقاومةً سريعة لبعض العوامل التي تعطى وحدها، ولهذا السبب بدأ تطوير مبادئ المشاركات العلاجية التي تشترك فيها عدة أدوية يتم اختيارها بحسب آلية تأثيرها من دون أن تضاعف هذه المشاركة التأثيرات السمية. تعطى هذه الأدوية مدة من الزمن قد تمتد عدة أيام تليها فترة استراحة تمتد عدة أسابيع.

خلال فترة الاستراحة تسنح الفرصة للنسج الطبيعية لإعادة النمو إذ إن النسيج الطبيعي يملك قدرة أكبر على إصلاح الـ DNA من الخلايا السرطانية وبذلك ينخفض حجم الورم في حين تعيد النسج الطبيعية إصلاح نفسها.

بيّن الكثير من التجارب وجود علاقة لوغارتيمية خطية بين جرعة الدواء وعدد الخلايا السرطانية المقتولة، وأن الجرعة العظمى قريبة جداً من الجرعة السمية.

تؤدي زيادة الجرعة في الأورام الحساسة للعلاج الكيميائي إلى تأثيرات مهمة في حجم الورم، ولذلك كان لابد - إذا كانت الغاية العلاجية هي إحداث هوادة تامة - من إعطاء الجرعة العظمى بغض النظر عن التأثيرات السمية.

وفي الحالات التي يكون الهدف من العلاج التلطيف فقط تعطى جرعة تناسب إحداث استجابة علاجية مقبولة مع عدم إحداث تأثيرات سمية وذلك للحفاظ على نوعية حياة جيدة تعد من أهم المتطلبات في هذه الحالة.

تصنيف الأدوية الكيميائية:

١- الأدوية المخربة للـ DNA (العوامل المؤلكلة): تأثيرها الأساسي في الروابط بين سلسلتي الـ DNA محدثة انفصالاً خطياً وبالرغم من إنها من أول العوامل الكيميائية المكتشفة فما تزال تحتل مكانة أساسية في العلاجات. **من هذه الأدوية:**

الكلورامبوسيل (الكيران) chlorambucil (Alkeran) الذي يستخدم في الورم النقوي العديد، وميلفالان (لوكيران) melphalan (Leukeran) الذي يستخدم في لمفومة هودجكن والابيضاض اللمفاوي المزمن. ومن العوامل المؤلكلة الأخرى سيكلوفوسفاميد، وايفوسفاميد ifosfamide، ونيتروزيوريا، وكارموستين carmustine (BCNU) ولوموستين lomustine (CCNU)، وبوسولفان busulfan الذي يستخدم في الابيضاض النقوي المزمن CML والـ tetrazine وهو عامل مؤلكل يستخدم في الميلانوما.

مركبات البلاتين (السيزبلاتين - وكاربوبلاتين - وأوكزاليبلاتين) التي تؤثر في الروابط في سلسلتي الـ DNA تصنف عوامل مؤلكلة غير مدرسية (كلاسيكية) أحدثت تحولاً في علاج السرطان. ولها تأثيرات في سرطانات مختلفة مثل سرطان الرئة، والمبيض، والرأس والعنق (السيسبلاتين؛ الكاربوبلاتين) والجهاز الهضمي

(اوكزاليبلاتين). ومن تأثيراتها السمية المعروفة الأذية الكلوية والعصبية.

٢- مضادات المستقلبات antimetabolites:

هي مشابهات لبعض المواد الاستقلابية التي تدخل في التركيب الطبيعي للحموض النووية (بورينات أو بيريميدينات) وتقسم إلى:

● **مضادات حمض الفوليك** (ميتوثركسات) التي تشبه بتركيبها حمض الفوليك وترتبط بإنزيم ديهيدروفولات ريدكتاز الإنزيم القالب لحمض الفوليك إلى حمض الفولينيك، وهي تستخدم على نحو واسع في علاج الأورام الصلبة والدموية. ويعطى أسيد الفوليك في أثناء استعمالها للحد من تأثيراتها السمية.

● **مضادات البيريميدين** مثل (5FU) الذي يتألف من جزيء يوراسيل مع ذرة فلورين يعمل بآلية حصر إنزيم صانع التيميدانيات، وهو إنزيم أساسي في صنع البيريميدين. وللفلوريوراسيل شأن كبير في علاج الأورام الصلبة ولاسيما الهضمية.

capecitabine: وهو المركب الفموي للـ 5FU يستقلب فموياً إلى 5FU.

● **الأرابينوزيد** المثبط لاصطناع الـ DNA عن طريق تثبيط "DNA بولي ميراز" مثل سيتوزين أرابينوزيد (سيتوزار) الذي يستخدم حصرياً في علاج الابيضاض النقوي الحاد الذي يعد فيه أساس العلاج، في حين استخدم شبيهه gemcitabine بنجاح في الكثير من الأورام الصلبة مثل أورام الرئة، والمعدة، والمعثكلة، والمبيض.

● **مضادات البورين**: ٦ ميركابتوبيورين، ٦ ثيوغوانين التي تستخدم حصرياً في علاج الابيضاضات الحادة.

٣- مثبطات إصلاح الـ DNA:

أبيي بودوفيلوتوكسين **epipodophyllotoxin**: وهي مركبات شبه صنعية مشتقة من بودوفيلوتوكسين podophyllotoxin الذي يثبط إنزيم توبوايزوميراز وتمنع ارتباط أو تزوي سلسلتي الـ DNA. من هذه الأدوية الإيتوبوزايد etoposide وهو دواء يستخدم في مجال واسع من الأورام وله فعالية لفك الروابط في الـ DNA عن طريق تثبيط التوبوايزوميراز topoisomerese.

مثبطات التوبوايزوميراز I (ايروتينكان أو توبوتيكان) هي عوامل فعالة في سرطان الرئة والقولون والمبيض وعنق الرحم.

٤- الصادات السامة للخلية cytotoxic antibiotics:

تعمل الانتراسيكلينات anthracyclines على فك الارتباط بين أزواج النكليوتيدات ضمن السلسلة الواحدة للـ DNA بتثبيط الـ topoisomerase II وتمثل صنفاً واسع الفعالية في الأورام الصلبة والدموية، يُذكر منها:

● دوكسوروبيسين **doxorubicin**، ابيروبيسين **epirubicin** اللذان يعدان من أكثر الأدوية استخداماً، ولهذه الأدوية تأثير سمي في العضلة القلبية بآلية تراكمية.

● الدوكسوروبيسين المديد**pegylated liposomal doxorobucin**: الذي يستخدم في ساركومة كابوزي وخطاً ثانياً في سرطان المبيض المتقدم مع انخفاض التأثير السمي للعضلة القلبية وزيادة السمية على الجلد وسلاميات اليدين والقدمين.

● أمساكرين **amsacrine**: وهو دواء مماثل يستخدم أحياناً في الابيضاض النقوي الحاد.

● البليومايسين والميتومايسين **bleomycin وmitomycin** يعدان أيضاً من العوامل التي تتدخل في جسور الوصل في الـ DNA وRNA في الخلية وللبليومايسين تأثيرات سمية في الرئة مسبباً تليفات خلالية.

٥- مضادات مغازل الانقسام:

● **قلوانيات الفينكا** vinca alkaloid مثل: "vindesine vincristine" vinblastine vinorelbine"تعمل عن طريق الارتباط بالتوبولين tubulin وتثبط اصطناع الأنابيب الدقيقة. تستخدم في علاج الأورام الدموية والأورام الصلبة، ويرافقها تأثيرات سمية عصبية ناجمة عن التأثير المثبط للأنابيب الدقيقة ويجب ألا تعطى حقناً ضمن السيساء.

● **التاكسانات** (docetaxel" paclitaxel) ترتبط بمثنويات التوبولين tubulin dimers وتمنع دخوله في تشكيل الأنابيب الدقيقة لمغازل الانقسام. وهذه المركبات فعالة في العديد من الأورام مثل أورام المبيض والثدي والرئة، ومن تأثيراتها الجانبية السمية العصبية وفرط الحساسية. لذلك يجب القيام بتحضير المريض دائماً بالستيروئيدات ومضادات مستقبلات الهيستامين H1"H2 قبل إعطائها.

٦- الأدوية الهدفية targeted therapy:

هي أدوية توقف نمو الورم وانتشاره عن طريق التداخل مع جزيئات نوعية لها شأنها في نمو الورم وتطوره.

وتعد الأدوية الهدفية أكثر فعالية من العلاجات أو العوامل السامة للخلية الأخرى، ويدرس استخدامها وحدها أو مشاركة مع علاجات هدفية أخرى أو علاجات أخرى مثل العلاج الكيميائي أو الشعاعي.

تتدخل العلاجات الهدفية في عملية انقسام الخلية

السرطانية وذلك بعد خرقها: فهي تنضم إلى البروتين الذي يتدخل في عملية نقل الإشارة ضمن الخلية ويشكل مركبات اتصال معقد تتحكم بالأعمال الأساسية في الخلية ونشاطاتها مثل: انقسام الخلية، وحركتها، واستجاباتها للمحرضات الخارجية وأيضاً الموت الخلوي المبرمج.

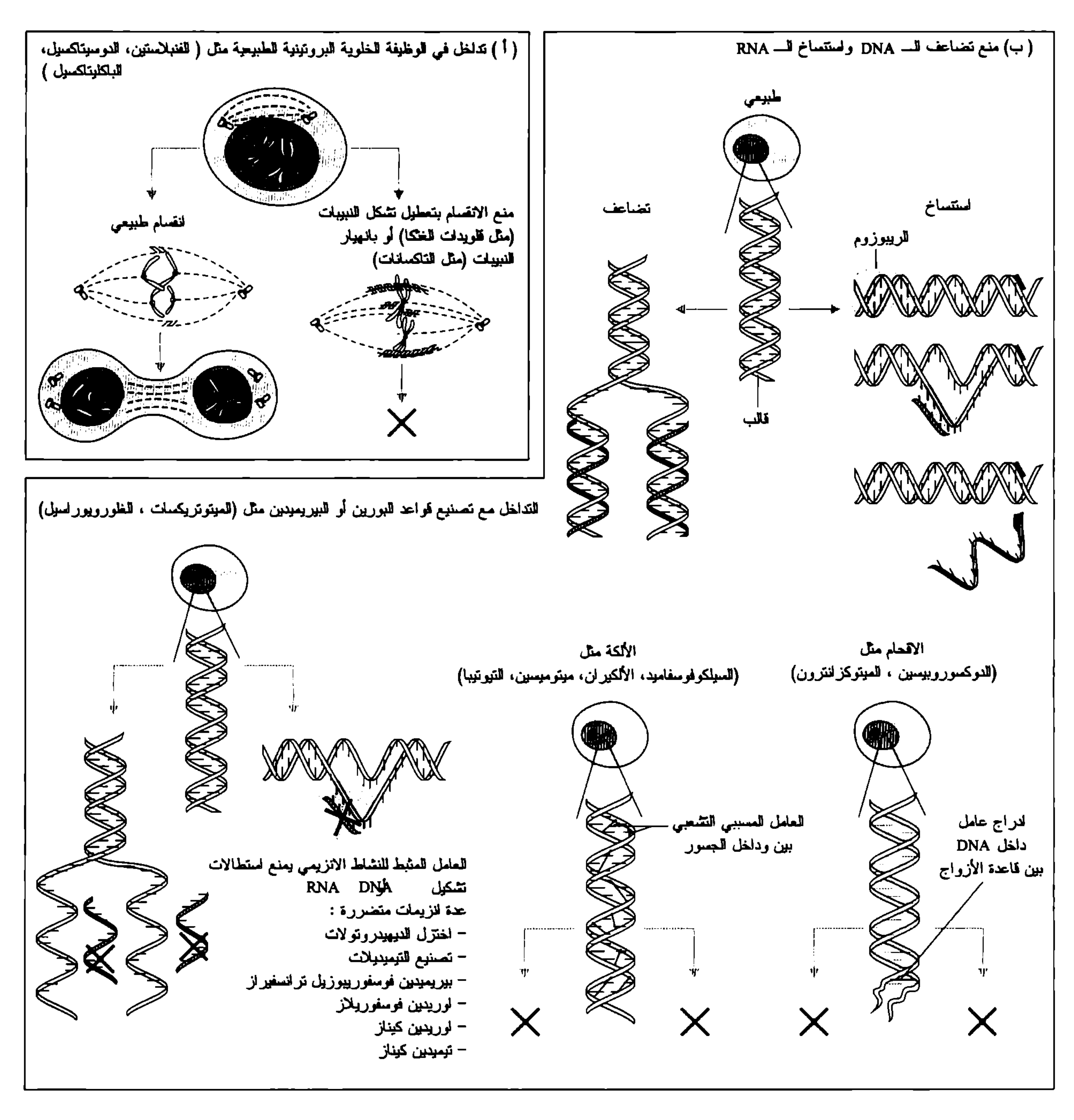
تحصر هذه الإشارات التي تحرض نمو الخلية السرطانية وانقسامها بوساطة العلاجات الهدفية فتقوم بإيقاف تطور المرض وموت الخلية السرطانية بطريق غير مباشر بتحريض عملية الموت الخلوي المبرمج، أو بطريق مباشر مثل تحريض الجهاز المناعي للتعرف إلى هذه الخلايا السرطانية وتخريبها بإدخال مواد سامة إليها.

ولتطوير هذه العلاجات لا بد من تحديد أهداف تعرف بدورها في نمو الخلية وغايتها (الشكل ١).

أولاً- الأدوية المؤلكلة alkylating agents:

١- بوسولفان busulfan (BSF):

مركب قلواني يؤثر بشكل اصطفائي في السلالة النقوية



الشكل (١) أماكن عمل المواد الكيميائية وآليته

عن طريق منع تصنيع الـ DNA والـ RNA بتشكيل جسور بين السلسلة وداخلها على مستوى الـ DNA. يستطب في الابيضاض النقوي المزمن وفي كثرة الكريات الحمر الأولية وكثرة الصفيحات الأساسية، ولا يستطب حين يكون مركب الفوسفور المشع مضاد استطباب، يعطى بجرعة فموية بين ٢-٦ ملغ يومياً ثلاث مرات أسبوعياً.

سميته الدموية توجب إيقاف استعماله حين هبوط الكريات البيض إلى أقل من ٢٠ ألفاً في الابيضاض النقوي المزمن، باقي السميات نادرة تتلخص بالتليف الرئوي في الجرعات المتراكمة وارتفاع حمض البول وحدوث اختلاجات بالجرعات العالية.

٢- كارموستين carmustine (BCNU):

قلواني من النيتروزوريا يؤثر عن طريق التفحيم البروتيني إذ يمنع تصنيع إنزيمات الـ DNA ونضج الـ RNA. يستطب في الأورام الدماغية الأولية والميلانوما الخبيثة والورم النقوي المتعدد واللمفومات. يعطى بشكل منفرد الجرعة ٢٠٠ملغ/م² كل ٦ أسابيع وريدياً على ساعتين أو بالمشاركة بجرعة ١٥٠ملغ/م². تتلخص سميته الأساسية بنقص صفيحات تراكمي وهبوط الكريات البيض والقياء المتكرر وذكرت بعض الحالات المتأخرة من التليف الرئوي.

٣- كلورامبوسيل chlorambucil (Leukeran) (CHL):

مشتق عطري من الخردل الآزوتي يؤثر عن طريق التحامه بالـ DNA وإحداث جسور داخل الوصل INTRA-BRIN تشوش عملية تصنيع الـ DNA. يعطى بشكل حبوب فموية (الحبة = ٢ ملغ) في الابيضاض اللمفاوي المزمن بمفرده أو مع الكورتيزون وفي اللمفومات اللاهودجيكينية. تراوح الجرعات بين ١, ٠-٢, ٠ملغ/كغ تؤخذ دفعة واحدة أو مجزأة. وتتلخص سميته بسمّية دموية تؤثر في الكريات البيض والصفيحات.

٤- كلورومتين chlormethine (Chlormet) (HN2):

مركب قلواني مشتق من الخردل الآزوتي يؤثر عن طريق التحامه بالغوانين على مستوى الآزوت في الوضعية ٧ مشكلاً جسوراً داخل الوصل تمنع تصنيع الـ ADA ونقله. يعطى بجرعة ٦ملغ/م²/وريدياً مرتين شهرياً بفارق أسبوع بين الجرعتين في اللمفومات الهودجكينية واللاهودجكينية وفي الابيضاض اللمفاوي المزمن وساركومة كابوزي وفي داء الفطار الفطراني. سميته هضمية ودموية على السلالة البيضاء والصفيحات الدموية.

٥- سيكلوفوسفاميد cyclophosphamide (Endoxan) (CPM)

مركب قلواني أساسي من الأوكزازافوسفورين oxazaphosphorine التابع لمجموعة الخردل الآزوتي يؤثر بعد أن يستقلب على مستوى الجسيمات الصغرية microsomes الكبدية، ليشكل الخردل الفوسفوري وهو المركب القلواني الفعال الذي يعمل على مستوى الجسور داخل المواصل في DNA، في حين يفعل أحد المركبات غير الفعالة - وهو الأكرولين - في السمية المثانية.

× **يستطب** السيكلوفوسفاميد في سرطانات الثدي والرئة والمبيض وفي سرطان الرحم واللمفومات والساركومات وأورام الأرومة العصبية.

× **الجرعة:** تراوح بين ٥٠٠ملغ-١٥٠٠ملغ/م² وريدياً.

× **السمية:** هضمية ودموية ويؤدي كذلك إلى تساقط الشعر، يستعمل بشكل حبوب فموية (٥٠ملغ) وحبابات.

٦- داكاربازين dacarbazine (Deticene) (DTIC):

مركب قلواني مشابه بنيوياً لـ AIC (٥- امينو ايميدازول ٤ كاربوكساميد) الوسيط في عملية تصنيع البورين، ويؤثر بطريقين الأول مضاد استقلاب يكبح تصنيع قواعد البورين والثاني بتضعيف عملية تصنيع الـ DNA. يستطب بجرعة ٤٠٠-١٠٠٠ملغ/م٢ بشكل تسريب وريدي/ ٣٠ دقيقة موزعة من ١-٥ أيام في الميلانوما الخبيثة وداء هودجكن والساركومة. سميته الأساسية هضمية ودموية متعلقة بالكمية المعطاة، وكذلك يؤدي إلى حدوث حاصة ومتلازمة نزلة وافدة كاذبة في الساعات التي تلي الإعطاء.

٧- استراموستين estramustine (EST):

مركب قلواني ينتمي إلى فئة النيتروزويوريا nitrosourea يؤثر عن طريق جمع المعالجة الكيميائية والهرمونية، يستطب في أورام الموثة المعندة على الإستروجين. ويعطى بجرعات فموية (الحبة ١٤٠ملغ) حبتين مرتين إلى ثلاث مرات يومياً في نهاية الوجبة، وأهم آثاره الجانبية القياء والتثدي والعنانة.

٨- فوتيموستين fotemustine (FTMU):

مركب قلواني ينتمي إلى فئة نيتروزويوريا ويتجاوز الحاجز الدموي السحائي. **يؤثر** عن طريق جذره كلورو- ٢ ايتيل الذي يسهل عبوره إلى داخل الخلايا وتجاوز الحاجز الدموي السحائي. **يستطب** في انتقالات الميلانوما الخبيثة ولاسيما الانتقالات الدماغية بجرعة هجومية /١٠٠ملغ/م²، يعطى بتسريب وريدي بطيء أسبوعياً ولمدة ثلاثة أسابيع تتلوها فترة راحة مدة ٤-٥ أسابيع. هذه الجرعة تتلوها جرعات صيانة كل ثلاثة أسابيع وتكون السمية الأساسية فيه سمية دموية مع نقص مديد في الكريات البيض والصفيحات.

٩- ايفوسفاميد ifosfamide (Holoxan) (IFM):

مركب قلواني ينتمي إلى فئة الأوكزافوسفورين بنيته قريبة من السيكلوفوسفاميد، يتحول على مستوى الجسيمات الصغرية الكبدية إلى مستقلبات خلوية سامة أقل أهمية من السيكلوفوسفاميد ومستقلبات غير فعالة أكثر أهمية، **يستطب** في أورام الرئة والخصية والساركومات. تراوح الجرعات بين ١,٥غ -٢,٥غ/م٢ مدة ٣-٥ أيام أو ٥غ/م٢ في يوم واحد. سميته المثانية تتطلب فرط إماهة ومشاركة بآن واحد مع مركب الميزنا Uromitexan (Mesna)، وله كذلك سمية رحمية وعصبية ودموية وحدوث حاصة.

١٠- لوموستين lomustine (CCNU):

مركب قلواني ينتمي إلى فئة النيتروزويوريا يؤثر عن طريق نشوء جذور حرة حين تفككه degradation هي شوارد الإيزوسياناث المعروفة بفعاليتها في كبح تصنيع بعض البروتينات ولاسيما إنزيمات إصلاح reparation الـ DNA وإنزيمات نضج الـ RNA. **ويستطب** في الأورام الدماغية الأولية والانتقالية وفي داء هودجكن والميلانوما الخبيثة بجرعة تراوح بين ١٠٠-١٣٠ملغ/م٢ فموياً كل ٦ أسابيع أو ٧٥ملغ/م٢ كل ٣ أسابيع، سميته الأساسية دموية ومديدة وله كذلك سمية هضمية.

١١- ملفالان melphalan (L-PAM):

مركب قلواني يؤثر عن طريق تشكيل صلات خاصة مع الآزوت عند الموقع ٧ من الغوانين مؤدياً إلى تشكيل جسور داخل الوصل، **يستطب** في الورم النقوي المتعدد بجرعة ١٠ملغ/م٢ يومياً لمده ٤ أيام أو ٠,١٥ملغ/كغ يومياً مدة ٧ أيام. سميته الدموية تراكمية وله كذلك سمية هضمية متوسطة الشدة وذكرت حالات من التليف الرئوي.

١٢- بروكاربازين procarbazine (PCZ):

مركب قلواني ينتمي إلى فئة مشتقات الميتيل هيدرازين يؤثر بعد تنشيطه استقلابياً عن طريق الجسيمات الصغرية الكبدية، **ويستطب** في داء هودجكن واللمفومات اللاهودجكينية بجرعة ١٠٠-١٥٠ملغ/م٢ مدة ١٤-٢١ يوماً (كبسولة = ٥٠ ملغ). سميته الأساسية هضمية ودموية وذكرت بعض حالات الطفح الجلدي والسمية العصبية وبعض حالات ارتفاع الضغط الدموي حين مشاركته مع المركبات الحاوية على الكاتيكول أمين أو التيرامين.

١٣- ستريبتوزوسين streptozocin (SZN):

مضاد حيوي يتميز ببنية كيميائية خاصة لفئة النيتروزويوريا تشكل عند تفككها جذوراً قلوانية ثنائية الوظيفة مؤدية إلى تشكيل جسور داخل الوصل مسببة اضطرابات على مستوى DNA. يستطب في الورم الإنسوليني insulinoma وأورام الكارسينوئيد وأورام المعثكلة بجرعة ٥٠٠ملغ/م٢ يومياً بتسريب وريدي على ٥ أيام. سميته الأساسية هضمية ونادراً دموية وكلوية وكبدية.

١٤- تيوتيبا thiotepa (TTP):

مركب قلواني قريب من الخردل الآزوتي يؤثر عن طريق تشكيل صلات مع الحموض النووية، يستطب في أورام المبيض (قديماً) وأورام المثانة عن طريق الحقن داخل المثانة بجرعة ٣٠-٦٠ملغ.

١٥- تريوسولفان treosulfan (Ovastat):

مركب قلواني ثنائي التأثير (مثبط مناعي، ومضاد انقسام) عن طريق ألكلة الـ DNA بطريق التداخل وزيغ الصبغيات مولداً الموت الخلوي. سميته الأساسية دموية وهضمية (التهاب مخاطيات وإسهالات) وكذلك سمية جلدية. **يستطب** في أورام المبيض، والورم النقوي المتعدد، والابيضاض النقوي الحاد والمزمن، وحديثاً في التحضير لزرع نقي العظام. يوجد منه حبوب فموية (٢٥٠ملغ) وبشكل حبابات للاستعمال الوريدي.

١٦- تيموزولوميد temozolomide:

من المواد المؤلكلة الفموية التي تستخدم في علاج الأورام النجمية من الدرجة الرابعة في الدماغ أو ورم الأرومة الدبقية المتعدد الأشكال. يعمل الدواء على الأكسجين السادس للغوانين مما يؤدي إلى تثبيط اصطناع الـ DNA. يعطى الدواء أيضاً في الأورام الدبقية الناكسة وفي الميلانومات الانتقالية بالاشتراك مع أدوية أخرى. من الأعراض الجانبية الغثيان والقياء. من الممكن إعطاء الدواء وحده أو بالمشاركة مع المعالجة الشعاعية مما يساهم في زيادة الحساسية الشعاعية. الجرعة العلاجية في الأورام الدبقية عديدة الأشكال ١٥٠-٢٠٠ملغ/م٢ فموياً لمدة خمسة أيام تكرر شهرياً أو بجرعة ٧٥ملغ/م٢ يومياً مع المعالجة الشعاعية.

١٧- كانفوسفاميد canfosfamide:

من مركبات الخردل الآزوتي الحديثة التي يتم تفعيلها بإنزيم glutathione-s- transferase لتسهم بارتباط الدواء بالـ DNA ثم إلى إنقاص تكاثر الخلايا الورمية. وقد لوحظت زيادة فعالية الدواء حين إعطائه مع الأدوية الكيميائية الأخرى. يعطى بجرعة ٩٦٠ ملغ/م٢ وريدياً أسبوعياً. وله تأثير جيد في أورام الثدي وأورام الرئة غير صغيرة الخلايا وأورام المبيض.

ثانياً- الأدوية المقحمة intercalants:

١- البليومايسين bleomycin (BLM):

يستطيع البليومايسين تقطيع الـ DNA مؤدياً إلى تشكيل قطع مفردة ومزدوجة منه بسبب وجود جذر يربطه بالـ DNA وجذر آخر يقوم بأكسدة الجزء المرتبط وتقطيعه. يستعمل الدواء في علاج سرطانات الخصية بالمشاركة مع أدوية كيميائية أخرى إضافة إلى اللمفومات وسرطانات الرأس والعنق ونادراً ما يستخدم وحده. من أهم الأعراض الجانبية السمية الرئوية التي تحدث في ١٠٪ من الحالات وتحصل هذه السمية عند جرعة تراكمية تتجاوز ٤٠٠ملغ بجرعة متكاملة لذلك ينصح بإجراء اختبارات وظائف الرئة خلال فترة المعالجة، ومن الأعراض الجانبية الأخرى الناجمة عن إعطاء الدواء: الغثيان والقياء والطفح الجلدي والتفاعلات المناعية التأقية. يعطى بجرعة قدرها ١٢ملغ/م^{٢} بالمشاركة مع أدوية أخرى في داء هودجكن.

٢- امساكرين amsacrine (AMSA):

وهو من مشتقات الاكريدين يقوم بإحداث تقطعات في شريطي الـ DNA إضافة إلى تثبيط topoisomerase II: مما يؤدي إلى توقف دورة حياة الخلية في الطورين S وG2. يستقلب الدواء في الكبد. يستطب في الابيضاض النقوي الحاد المعند على المعالجة التقليدية. من آثاره الجانبية الغثيان والقياء والاندفاعات الجلدية واضطراب إنزيمات الكبد، واللانظميات القلبية. يعطى بجرعة ٧٥-١٢٥ملغ/م^{٢}/ اليوم مدة ٥ أيام.

٣- خلات الليبتينيوم elliptinium acetate (NMHE):

ينتمي إلى فئة الأدوية المقحمة intercalant من فئة الليبتيسين، يتميز بتأثيرات مباشرة وغير مباشرة في الفوسفوليبيدات الغشائية والـ DNA إضافة إلى تثبيط topoisomerase بعد تحوله حيوياً إلى مستقلب سمي بوساطة الإنزيم الكبدي P450. استعمل قديماً في سرطانات الثدي الانتقالية بجرعة ٨٠ ملغ/م^{٢} يومياً ولمدة ٣ أيام كل ٣ أسابيع. سميته الأساسية كلوية تراكمية.

٤- بيزانترين bisantrene (ADSA):

ينتمي إلى الفئة نفسها ويعمل على كبح تصنيع الحموض النووية بطريقة الإقحام intercalation مع جزيء الـ DNA. **يستطب** إعطاؤه في الابيضاضات النقوية الحادة حين وجود مضاد استطباب للمعالجة بالأنتراسيكلين أو في الحالات المعندة أو الناكسة، يعطى بجرعة ٢٥٠ملغ/م^{٢} في اليوم مدة ٧ أيام متتالية في الجرعة الأولى ثم لاحقاً ٢٥٠ملغ/م^{٢} يومياً مدة ثلاثة أيام. السمية الأساسية هي السمية الدموية للكريات البيض وكذلك السمية الهضمية ونادراً اضطرابات في الوظيفة الكبدية والكلوية وارتفاع الحرارة.

ثالثاً- مضادات المستقلبات antimetabolite:

١- مضادات الفولات folates antagonists:

أ- ميتوتركسات methotrexate (MTX): من أهم مضادات حمض الفوليك، يرتبط على نحو قوي وعكوس بإنزيم اختزال الفولات الثنائية dihydrofolate reductase (DHFR) مما يؤدي إلى تعطيل إنتاج الفولات الثلاثية مؤدياً إلى نقص إنتاج التيميدين والنكليوتيدات البورينية. يستعمل المستحضر فموياً ووريدياً في علاج الابيضاض اللمفاوي الحاد كما يستعمل حقناً داخل السيساء لوقاية الجهاز العصبي المركزي في الابيضاض اللمفاوي الحاد وبعض اللمفومات إضافة إلى استعماله بالجرعات العالية في السرطانة العظمية وبعض اللمفومات. من أهم تأثيراته الجانبية: الغثيان والقياء ونقص العدلات ونقص الصفيحات والتهاب الأغشية المخاطية حين استعماله بالجرعات العالية. يعطى الدواء حقناً داخل السيساء بجرعة ١٢ملغ إذا كانت مساحة سطح الجسم أقل من ١,٢٥م^{٢} وبجرعة ١٥ملغ إذا كانت مساحة سطح الجسم أكثر من ١,٢٥م^{٢}. أما في اللمفومات فيعطى بجرعة قدرها ٥ غرامات/م^{٢} بالمشاركة مع أدوية كيميائية أخرى، كما يستعمل وحده في علاج الساركومات العظمية بجرعة قدرها ٨ غرامات/م^{٢} من دون نسيان استعمال الكلسيوم فولينات لمعاكسة تأثيره السمي في النقي والأغشية المخاطية.

ب- بيمتريكساد pemetrexed (PEM): من الأجيال الجديدة من مضادات حمض الفوليك وهو أكثر فعالية من المضادات الأخرى. يستعمل حالياً في السرطانة الجنبية وسرطانة الرئة غير صغيرة الخلايا. الجرعة الدوائية ٥٠٠ملغ لكل متر مربع من مساحة الجسم وريدياً خلال ١٠-١٥ دقيقة كل أربعة أسابيع تعد بمنزلة مرحلة علاجية واحدة، مع الأخذ بالحسبان إعطاء فيتامين B12 عضلياً كل ٩ أسابيع وحمض الفوليك فموياً يؤخذ قبل بدء العلاج بمدة أسبوع إذ إن المستحضر يسبب نقصاً في المركبين آنفي الذكر.

٢- مضادات قواعد البورين والبيريميدين:

أ- جيمسيتابين gemcitabine (GEM): يعمل هذا الدواء على منع تشكل النكليوتيدات اللازمة لعملية استطالة شريطي الـ DNA بتثبيط إنزيم DNA بوليميراز حيث يعمل الدواء على طور اصطناع الـ DNA في الدورة الخلوية.

يستخدم في علاج سرطانة المثكلة وسرطانة الرئة غير صغيرة الخلايا. يعطى في سرطانة المثكلة أسبوعياً عن طريق الوريد مدة ٧ أسابيع تتلوها راحة مدة أسبوع ثم يعطى مدة ثلاثة أسابيع. من أهم تأثيراته الجانبية نقص العدلات والصفيحات، مع الانتباه للوظيفة الكلوية والكبدية.

ب- كزيلودا Xeloda (capecitabine): ينتمي إلى طائفة مضادات المستقلبات، وهو طلائع الفلورويوراسيل، يعطى فموياً و يمر تنشيطه بعدة مراحل إنزيمية. يستطب في أورام الثدي والمعدة والقولون ويمكن إعطاؤه بوصفه محسناً شعاعياً في أورام المستقيم. تبدو سميته بمتلازمة اليد - القدم، والتهاب الفم الفطري والسمية الهضمية. يعطى بشكل حبوب فموية بمعدل ٢٥٠٠ملغ/م^{2} بعد الطعام بـ ٢/١ ساعة مقسمة على جرعتين بفارق ١٢ ساعة ولمدة ١٤ يوماً وتكرر كل ٢١ يوماً (استراحة أسبوع).

ج- فلورويوراسيل 5- fluorouracil (5-FU) (yeloda): وهو من مضادات البيريميدين المفلورة المضادة للاستقلاب، عرف بفعاليته في السرطانات الظهارية مثل سرطانات جهاز الهضم وسرطانات الرأس والعنق. ويتحول الفلورويوراسيل إلى شكله الفعال بوساطة إنزيم thymidine phosphorylase. يعطى الدواء وريدياً حقناً سريعاً أو مستمراً بجرعة ٣٠٠ ملغ/م^{2}/اليوم إذا أعطي وحده، لكن الكمية تختلف من (بروتوكول) إلى آخر ومن مرض إلى آخر. من أهم التأثيرات الجانبية المشاهدة مع هذا الدواء الإسهال الذي قد يكون مائياً أو مدمى، والغثيان والقياء والتهاب المريء والتهاب المعدة والأمعاء.

د- سيتوزين-الريبنوزيدcytosine arabinoside (ara-c): وهو من أهم مركبات الارابينوز نوكليوزيد، يتحول إلى الشكل الفعال بسلسلة من النشاط الإنزيمي المتعاقب التي تقود إلى تثبيط DNA polymerase وبالتالي تعطيل اصطناع الـ DNA في الخلية الورمية. **يستعمل** السيتوزار معالجة أولية في الابيضاض النقوي الحاد بتسريبه على نحو مستمر سبعة أيام في (بروتوكول [٣+٧]) بالمشاركة مع الدونوروبيسين بجرعة مقدارها ١٠٠-٢٠٠ ملغ/م^{2}/اليوم. من أهم تأثيراته الجانبية تثبيط النقي وهو مرتبط بالجرعة إضافة إلى التهاب الأمعاء والمخاطيات والغثيان والقياء والإسهال والطفح الجلدي والتهاب الملتحمة ولاسيما حين إعطائه بالجرعات العالية.

هـ- ثيوغوانين 6- mercaptopurine / 6- thioguanine: (6-TG) / (6-MP)وكلاهما من مضادات البورين ولهما التأثيرات نفسها في الكيمياء الحيوية للخلية بتثبيط إنتاج البورينات. يستعمل ٦- ميركابتوبورين في علاج الصيانة للابيضاض اللمفاوي الحاد بجرعة ٧٠-١١٠ ملغ/م^{2}/اليوم في حين يستعمل ٦- ثيوغوانين في إحداث الهجوع وفي الصيانة في المصابين بالابيضاض النقوي الحاد. ويستعمل ٦- ثيوغوانين بجرعة ٧٥-٢٠٠ ملغ/م٢/اليوم من ٥ إلى ٧ أيام في إحداث الهجوع وفي الصيانة في المصابين بالابيضاض النقوي الحاد. ويتم استقلاب كلا الدواءين كبدياً. من أهم التأثيرات الجانبية لـ 6-MP تثبيط النقي والتهاب الأمعاء والفطور الفموية وارتفاع إنزيمات الكبد. ويسبب 6-TG التأثيرات السابقة نفسها.

و- بنتوستاتين pentostatin: من مشابهات مضادات البورين، يماثل نوكليوزيد ادينوزين nucleoside adenosine في عمله، فهو يثبط إنزيم ادينوزين دي أميناز adenosine deaminase مؤدياً إلى تثبيط اصطناع الـ DNA. يستعمل البينتوستاتين في علاج ابيضاض الخلايا المشعرة، يكرر كل ١٥ يوماً مدة تتراوح من ٣-٦ أشهر، وبجرعة مقدارها ٤ملغ/م^{2}.

ز- فلودارابين fludarabine: من المواد المؤلكلة التي تستعمل في علاج الابيضاض اللمفاوي المزمن واللمفومات المنخفضة الدرجة. يعد من مشابهات مضادات البورين إذ يسهم في تثبيط اصطناع الـ DNA بتداخله بعمل DNA polymerase. يسبب العلاج بالفلودارابين نقصاً في تعداد الكريات البيض ولذلك يجب إعطاءco-trimazole وpentamidine من أجل حماية الرئة من المتكيسة الرئوية الجؤجؤية pneumocystis carinii. يعطى الدواء بجرعة قدرها ٢٥ملغ/م^{2} وريدياً مدة ثلاثة أيام مع السيكلوفوسفاميد الذي يعطى بجرعة ٣٠٠ملغ/م^{2} مدة ثلاثة أيام.

ح- كلادريبين cladribine: من مضادات حلقة البورين يشابه بعمله البنتوستاتين، يعطى لعلاج ابيضاض الدم بالخلايا المشعرة بجرعة وحيدة بمقدار ٠,١ ملغ/كغ يومياً وريدياً ولمدة سبعة أيام. من آثاره الجانبية تثبيط النقي الشديد.

ط- آزاسيتيدين azacitidine (Vidaza): وهو أيضاً من مضادات حلقة البورين يستطب في علاج عسر تصنع النقي والابيضاضات النقوية الحادة.

رابعاً- الانثراسيكلينات anthracyclines:

١- دونوروبيسين daunorubicin (DNR):

من الانثراسيكلينات حيث يعمل بآلية الدوكسوروبيسين نفسها، ويستعمل على نحو أساسي في علاج الابيضاض النقوي

الحاد. تراوح الجرعة بين ٣٠ و٦٠ ملغ/م٢/اليوم عند البالغين مدة ٣-٥ أيام بالاشتراك مع السيتوزار. هذا وتحدث السمية القلبية باستعماله على نحو مشابه لما يحدث في الدوكسوروبيسين لكن بجرعة تصل إلى ٥٥٠ ملغ/م٢/اليوم. ويجب تعديل الجرعة حين ارتفاع كل من البيليروبين والكرياتين.

٢- ايداروبيسين idarubicin (IDA):

تم تطوير الايداروبيسين بدءاً من الدونوروبيسين من خلال إزالة زمرة الميثيل عن الموقع ٤ من حلقة الكروموفور. يستعمل الدواء في علاج الابيضاض النقوي الحاد وهو أكثر فعالية من الدونوروبيسين في هذا الداء. ويعد قادراً على التأثير في الطور S من الدورة الخلوية كما يعد أكثر قابلية للانحلال بالشحوم مما يعطيه قدرة أكبر على النفوذ إلى داخل الخلية بالمقارنة مع الدونو والدوكسوروبيسين. يعطى بجرعة قدرها ١٢ملغ/م٢/اليوم مدة ٣ أيام بالاشتراك مع السيتوزار. يستقلب الدواء كبدياً كما أن تأثيراته السمية مطابقة لما يرى في حالة الدوكسوروبيسين.

٣- ميتوكزانترون mitoxantrone (DHAD):

يعد من الامينوانثراكينون التي تشبه بتأثيرها الانثراسيكلينات لكن من دون تأثيرات قلبية. من المعروف تأثيره في سرطانات الثدي والموثة. يمكن للدواء الدخول إلى الخلية ومن ثم النواة محدثاً تكسرات وروابط معيبة في الـ DNA مؤدياً إلى توقف اصطناعها. يعطى بجرعة ١٢ملغ/م٢/اليوم كل ٣-٤ أسابيع في سرطانة الموثة. من تأثيراته الجانبية السمية الجلدية والهضمية التي تتظاهر بارتفاع البيليروبين وإنزيمات الكبد إضافة إلى الغثيان والقياء، أما سميته القلبية التراكمية فتصل إلى ١٤٠ملغ/م٢ كجرعة تراكمية أعظمية.

٤- دوكسوروبيسين doxorubicin (ADR):

من أهم الانثراسيكلينات، يختلف عن الدونوروبيسين بوجود زمرة هيدروكسيل عند الكربون ١٤. يثبط اصطناع الـ DNA بتشكيل ارتباطات معيبة بين الشريطين إضافة إلى تثبيط عمل topoisomerase I and II. **يستعمل** في علاج اللمفومات والابيضاضات والساركومات وأنواع متعددة من الكارسينومات. وأشهر تأثيراته السمية السمية القلبية ويجب ألا تتجاوز الجرعة التراكمية له أكثر من ٤٠٠ملغ/م٢ ومن التأثيرات الأخرى تثبيط النقي والتهاب الجلد والمخاطيات.

٥- اكلاروبيسين aclarubicine (ACMA):

من الانثراسيكلينات المتعددة السكريات، يقوم بتثبيط topoisomerase I & II وبالتالي تثبيط اصطناع الـ DNA وإصلاحها ثم توقف تشكيل البروتينات في الخلية الورمية. يتعارض الدواء مع مثبطات topoisomerase الأخرى مثل ايتوبوزيد وتينيبوزيد وامساكرين. وهذا المستحضر أقل سمية في العضلة القلبية من الدوكسوروبيسين والدونوروبيسين.

٦- بيراروبيسين pirarubicine (THP):

يقوم بتثبيط topoisomerase I & II وبالتالي تثبيط اصطناع الـ DNA وإصلاحها ثم توقف تشكيل البروتينات في الخلية الورمية. يتعارض الدواء مع مثبطات topoisomerase الأخرى مثل ايتوبوزايد وتينيبوزايد وامساكرين. وهذا المستحضر أقل سمية في العضلة القلبية من الدوكسوروبيسين والدونوروبيسين.

٧- ابيروبيسين epirubicin (EPI):

مضاد حيوي يتصف بسمية قلبية أقل من الدوكسوروبيسين يعمل بطريقة الدوكسوروبيسين نفسها واستطباباته مماثلة أيضاً، ويختلف عنه بالسمية القلبية الأقل إذ تظهر السمية بعد جرعات متراكمة أعلى من ٩٠٠ملغ/م٢. وكذلك الأمر في الحاصة، فنسبة حصولها أقل من نسبة حدوثها في الدوكسوروبيسين.

٨- زوروبيسين zorubicin (RBZ):

مشتق نصف صنعي يؤثر عن طريق تحوله الى دونوروبيسين. يستطب في الابيضاضات النقوية واللمفاوية الحادة بجرعة ٣-٥ ملغ/كغ/يومياً ولمدة ٤-٨ أيام متتالية. والجرعة العظمى المسموح بها هي ١٥٠٠ملغ/م٢. السميات الغالبة هي الدموية والقلبية والهضمية وكذلك التنخر الموضعي حين التسرب خارج الوريد كما هي الحال في جميع الأنثراسيكلينات.

٩- ليبوزومال دوكسوروبيسين (Caelyx):

هو انثراسيكلين مغلف بليبوزومات مما يجعل دخوله إلى الخلية أفضل إضافة إلى تأثيره المديد. يعمل على التداخل مع أسس الـ DNA مما يؤدي إلى تعطيل اصطناعها وإيقاف تشكل البروتينات. يعطى الدواء في سرطانات المبيض البشروية وبعض اللمفومات الجلدية بجرعة شهرية قدرها ٣٥-٥٠ملغ/م٢. من أهم الآثار الجانبية متلازمة القدم واليد والغثيان والقياء والتحسس العابر في أثناء التسريب والسمية القلبية وهي أقل مما يشاهد في الدوكسوروبيسين.

خامساً- التاكسانات taxanes:

١- باكليتاكسيل paclitaxel (TXL):

يعد من مضادات النبيبات الدقيقة مما يؤدي إلى تثبيت هذه النبيبات داخل الخلايا الورمية حيث يتعطل الطور

البيني من أطوار الانقسام إضافة إلى تحطم مغازل الانقسام ومن ثم دخول الخلية في حالة الموت المبرمج apoptosis. **يستعمل** الدواء في علاج سرطانات المبيض الظهارية وسرطانات الثدي والرئة وخطاً ثانياً في علاج غرن كابوزي. يستقلب الدواء كبدياً من قبل السيتوكروم P450. من تأثيراته الجانبية: تثبط النقي وانخفاض تعداد العدلات والصفيحات وأعراض متعلقة برد الفعل المناعي تتلخص باحمرار الجلد وتشنج القصبات وتباطؤ نبض القلب. من تأثيراته الأخرى اعتلال الأعصاب المحيطية الذي يحدث في ٦٠٪ من المرضى وغالباً ما يحدث بعد الجرعة الثانية ويكون حسياً، ويزداد احتمال حدوث اعتلال الأعصاب السابق حين استعمال جرعات عالية وزيادة مدة التسريب. يعطى في معالجة سرطانات المبيض الظهارية بجرعة قدرها ١٧٥ملغ/م٢ بالمشاركة مع الكاربوبلاتين. كما يستعمل بالجرعة السابقة نفسها في علاج سرطانة الثدي ذات العقد الإيجابية.

٢- دوسيتاكسيل docetaxel (TXT):

يشابه في تأثيره ما ذكر عن **الباكليتاكسيل ويختلف عنه** في أن التوبولين الذي يشكله الدوسيتاكسيل يختلف عن ذاك الذي يكونه الباكليتاكسيل. **يستعمل** بنجاح خطاً أولياً في علاج سرطانات الثدي وخطاً ثانياً في علاج سرطانات الثدي المعندة على الانثراسيكلين. كما عرف بفائدته في علاج سرطانة الرئة غير صغيرة الخلايا وسرطانة الموثة الغدية. من تأثيراته الجانبية تثبيط النقي واضطرابات النظم القلبي وتفاعلات مناعية كانخفاض الضغط الشرياني واحمرار الجلد وتشنج القصبات. ومن الواجب تحضير المريض بمضادات التحسس والكورتيزونات قبل إعطاء كل من الدوسيتاكسيل والباكليتاكسيل. يستعمل الدواء بجرعة قدرها ٧٥ملغ/م٢ في علاج سرطانات الثدي والموثة والرئة غير صغيرة الخلايا.

٣- الباكليتاكسيل المرتبط بالبروتين (Abraxane) albumin bound-paclitaxel:

هو جزيئات من الباكليتاكسيل المرتبط بالبروتين. يستعمل في علاج سرطانة الثدي بعد إخفاق العلاج الكيميائي الحاوي على الانثراسيكلين، يعطى بجرعة ٢٦٠ملغ/م٢ ويكرر كل ثلاثة أسابيع. يقوم الدواء كما في كل التاكسانات بتثبيط تشكيل النبيبات الدقيقة فتوقف تشكل مغازل الانقسام. يجب الانتباه في أثناء العلاج لاضطرابات وظائف الكبد وتفاعلات التحسس واضطرابات النظم القلبية والآلام العضلية.

٤- ايكسابيبيلون exabepilone (Ixempra):

رخص باستعماله عام ٢٠٠٧ من قبل مؤسسة الأغذية والأدوية الأمريكية لعلاج سرطانة الثدي الانتقالية التي لا تستجيب للعلاج الكيميائي التقليدي، يعطى بالمشاركة مع الكيبسيتابين بعد إخفاق العلاج بالانثراسيكلينات والتاكسانات. يعمل الدواء من خلال تثبيط تشكل النبيبات الدقيقة وتوقف الخلية في الطور M. يعطى بجرعة ٤٠ملغ/م٢ كل ثلاثة أسابيع ويسرب على مدى ثلاث ساعات. من التأثيرات الجانبية التحسس خلال التسريب والغثيان والقياء والاندفاعات الجلدية واضطراب إنزيمات الكبد واعتلال الأعصاب المحيطية.

سادساً- الإنزيمات:

أسبارجيناز asparaginase: يعد هذا الدواء فريداً من بين مضادات الأورام، يتميز بفعله خارج الخلوي إذ يقوم فور إعطائه بنزع الأمينات من الأسبارجين خارج الخلوي، وهو حمض أميني غير أساسي على نحو عام لكنه أساسي في الخلايا التي تفتقر للإنزيم الذي يصطنع الأسبارجين وبذلك تدخل الخلية في حالة الموت المبرمج. الدواء فعال في معالجة الابيضاض اللمفاوي الحاد سواء في بدء التشخيص أم في النكس. يؤدي إعطاؤه إلى نقص عوامل التخثر، ومن المفيد مراقبة عيار الفيبرينوجين قبل إعطائه. من تأثيراته الجانبية الأخرى الصدمة التأقية وأعراض هضمية وجلدية. يستعمل الدواء بجرعة قدرها ٦٠٠٠ وحدة دولية/م٢ في الوريد أو العضل ثلاث مرات أسبوعياً وذلك لعلاج الابيضاض اللمفاوي الحاد (الشكل ٢).

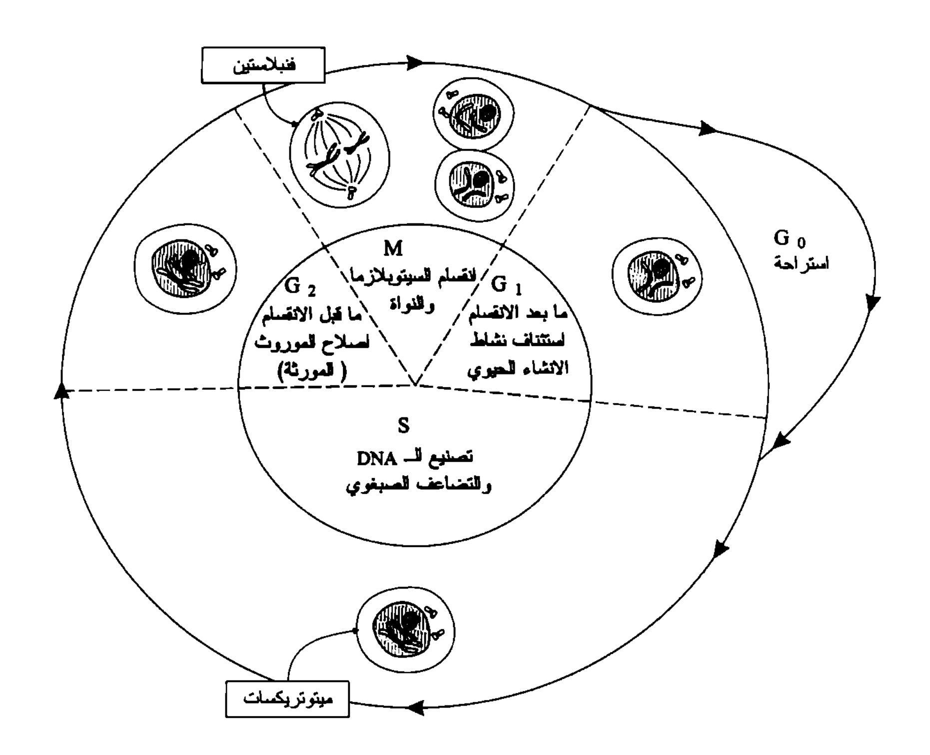
سابعاً- قلويدات الفينكا:

١- فنبلاستين vinblastine (VLB):

من الأدوية المشتقة من القلويدات النباتية يرتبط بالنبيبات الدقيقة، مما يؤدي إلى تغيير ديناميكية تشكل التوبيولين ثم تثبيط تشكل النبيبات الدقيقة وإيقاف الخلية في الطور G2/M. يستعمل الفنبلاستين بالاشتراك مع أدوية أخرى لعلاج داء هودجكن وغرن كابوزي وكثرة المنسوجات histocytiosis وفي سرطانات الثدي والرئة. يستقلب كبدياً لذلك يجب أخذ الحيطة عند إعطائه في اضطرابات وظائف الكبد. من التأثيرات الجانبية تثبيط النقي والتهاب الأعصاب وآلام الفك والغثيان والقياء والإمساك. يستعمل بجرعة قدرها ٦ملغ/م٢ في علاج داء هودجكن بالاشتراك مع أدوية أخرى.

٢- فنكرستين vincristine (VCR):

يعد أيضاً من القلويدات النباتية، يسهم كالفنبلاستين



الشكل (٢) الحلقة الخلوية للانقسام الخلوي عبر سلسلة من المراحل بطريقة دورية

في تغيير تشكل النبيبات الدقيقة مما يؤدي إلى توقف الخلية في الطور G2/M. تتطور المقاومة الدوائية كما في الفنبلاستين بفعل P-gp. **يستعمل** الفنكريستين في كثير من الأورام مثل الابيضاض اللمفاوي الحاد وداء هودجكن ولمفوما لاهودجكن والنوروبلاستوما وايوينغ ساركوما وورم ويلمز. من التأثيرات الجانبية السمية العصبية وما يتعلق بها مثل الإمساك والإسهال وانثقاب الأمعاء. غالباً ما يكون اعتلال الأعصاب مستقلاً بسبب الارتباط بالتوبيولين داخل الجهاز العصبي المركزي وقد يكون اعتلالاً مختلطاً حسياً وحركياً. يستعمل الدواء بجرعة قدرها ١,٤ملغ/م٢ وبجرعة كلية قدرها ٢ملغ مع الانتباه للسمية العصبية.

٣- فينوريلبين vinorelbine (NVB):

يسهم الفينوريلبين كما في القلويدات الأخرى بتعطيل جهاز مغازل الانقسام. يستعمل في علاج الحالات المتقدمة من سرطانة الرئة غير صغيرة الخلايا إما وحده وإما بالاشتراك مع السيسبلاتين، كما يستعمل في علاج سرطانات الثدي الانتقالية والمعندة على الانثراسيكلينات. ويستعمل أيضاً في اللمفومات، وسرطانات المريء وعنق الرحم والمبيض وسرطانات الرأس والعنق. يحتمل معظم المرضى الدواء جيداً من دون حدوث تأثيرات جانبية مهمة ما عدا حصول نقص في تعداد الكريات البيض في ٩٠٪ من الحالات. ومن الضروري غسيل الوريد بعد إعطاء الدواء لتجنب التهاب الوريد. يستعمل الدواء بجرعة قدرها ٣٠ملغ/م٢ في سرطانة الرئة غير صغيرة الخلايا وفي سرطانات الثدي الانتقالية بالاشتراك مع أدوية أخرى وهو يسرب خلال ٧-١٠ دقائق.

٤- فينديستين vindestine (VDS):

يسهم هذا الدواء في تعطيل مغازل الانقسام ثم تعطيل الدورة الخلوية في الطور M. **يستعمل** بالمشاركة مع أدوية أخرى خاصة في علاج لمفوما لاهودجكن. يتم استقلاب الدواء كبدياً ويطرح مع الصفراء لذلك يجب الانتباه للوظيفة الكبدية إذ إن السيتوكروم المسؤول عن استقلابه هو CYP3A. من التأثيرات الجانبية: الغثيان والقياء والتهاب الأعصاب بنسبة أقل بكثير مما يشاهد حين استعمال الفنكريستين. يعطى الدواء بجرعة من ٢-٣ملغ/م٢ أسبوعياً في الوريد مباشرة على مدى ٥ دقائق ويكرر أسبوعياً لعلاج بعض أنواع اللمفومات. والجرعة الكلية للدواء من ١٦٥-٢٥٠ملغ/م٢ تبعاً لطبيعة الأدوية المرافقة وكميتها.

ثامناً- مثبطات التيروزين كيناز:

١- ايماتينيب ميسلات imatinib mesylate (Glivec):

من أهم مثبطات التيروزين كيناز ذلك المركب الذي يغذي نقل الإشارة داخل الخلية الورمية إذ يشبه مركب الطاقة ATP وينافسه على مكان الارتباط في شلال نقل الإشارة

ويحرم بذلك البروتينات من ذرات الفوسفور اللازمة لتفعيل شلال نقل الإشارة. أول ما استعمل في علاج الابيضاض النقوي المزمن حيث أسهم بارتباطه بالجين المدمجة BCR-ABL في تعطيلها ومنعها من إعطاء إشارات انقسامية للخلايا الأخرى ثم منعها من دخول الخلايا الحاوية على صبغي فيلادلفيا في حالة الموت الخلوي المبرمج. كما يستعمل في حالة سرطان اللحمة الضامة الهضمية gastrointestinal stromal tumors (GIST). يعطى بجرعة ٤٠٠ملغ يومياً ومن أهم التأثيرات الجانبية: تثبيط النقي بانخفاض تعداد الكريات البيض والصفيحات واحتباس السوائل إضافة إلى اضطراب الوظيفة الكبدية.

٢- جيفيتينيب gefitinib (Iressa):

يشابه في آلية عمله التارسيفا فهو يثبط مستقبلات عوامل النمو، ويكبح عمل إنزيم التيروزين كيناز فيسهم في إيقاف اصطناع المادة الوراثية للخلية الورمية. يستعمل في علاج سرطانة الرئة غير صغيرة الخلايا المتقدمة موضعياً وفي الانتقالية المعندة على العلاج الكيميائي التقليدي. من التأثيرات الجانبية العد الشائع والغثيان والقياء والتهاب الفم والمخاطيات والتهابات الملتحمة واضطرابات وظائف الكبد. يعطى الدواء على شكل حبة من عيار ٢٥٠ملغ يومياً.

٣- سونيتينيب sunitinib (Sutent):

متعدد المعالجة الهدفية يعمل عن طريق كبح خميرة التيروزين كيناز، كما يثبط عامل النمو الخاص ببطانة الأوعية (VEGF)، يستطب خطاً أولياً أو ثانياً في معالجة أورام الكلية الأولية، وفي أورام اللحمة المعدية (GIST) خطاً ثانياً بعد إخفاق المعالجة بدواء الاياماتينيب. من تأثيراته الجانبية ارتفاع ضغط الدم ومتلازمة اليد والقدم، وبعض الآثار الهضمية المعروفة وكذلك عودة الشعر للونه الأصلي. الجرعة فموية ٥٠ملغ يومياً.

٤- سورافينيب sorafenib (Nexavar):

يماثل السونيتينيب والجيفيتينيب في خواصه وآلية عمله، **ويستطب** في الخط الأول لأورام الكبد الأولية، وخطاً ثانياً في أورام الكلية الأولية. من آثاره الجانبية متلازمة اليد والقدم، والإسهال والقياء، والعد الشبابي. الجرعة فموية (الحبة =٥٠ملغ)، بمعدل ٢٠٠ملغ مرتين يومياً، مدة أربعة أسابيع ثم استراحة مدة أسبوعين.

تاسعاً- الأدوية الهدفية:

١- ريتوكسيماب rituximab (Mabthera):

- أضداد وحيدة النسيلة IGg موجهة ضد مستضد CD20 الموجود على الخلايا اللمفاوية البائية الناضجة وما قبل الناضجة في حين أنه غير موجود على الخلايا الدموية الجذعية والخلايا البلازمية الطبيعية أو على الأنسجة الطبيعية الأخرى.
- تحفز هذه الأضداد بارتباطها بـ CD20 تفاعلاً مناعياً يؤدي إلى حل الخلايا البائية السرطانية عن طريق تثبيت المتممة أو عن طريق السمية المتعلقة بالأضداد. وكذلك يساعد على زيادة تحسس بعض الخلايا السرطانية البائية المقاومة للدواء لفعل الأدوية الكيميائية.
- يستطب في علاج اللمفومات اللاهودجكينية بوصفه معالجة منفردة أو مشاركة مع الأدوية الكيميائية، وكذلك في حالات زرع النقي الذاتي، ويمكن استعماله في حالات الابيضاض اللمفاوي المزمن وفي بعض أمراض المناعة الذاتية.

أهم الآثار الجانبية التحسس الدوائي وتشنج القصبات، والحرارة، والقشعريرة، وانخفاض الضغط، واللانظمية القلبية، والغثيان ويمكن تفاديها بإيقاف الأدوية الخافضة للضغط قبل ١٢ ساعة وبتحضير المريض بمضادات الهيستامين ومضادات القياء وخافضات الحرارة والكورتيزون قبل إعطاء الجرعة المقدرة بـ ٣٧٥ملغ/م٢ وريدياً خلال ٤ ساعات.

٢- أيبريتومومات ibritumomab (Zevalin):

يعد من الأضداد الوحيدة النسيلة الموسوم إشعاعياً بمادة yttrium-90، يستعمل في اللمفومات البائية وبعض أمراض النقي التكاثرية. إذ يهاجم الـ CD20 الموجود على الخلايا اللمفاوية البائية المريضة والسليمة في حين يقوم الجزء المشع بإصدار أشعة بيتا على مسافات قصيرة لا تتجاوز عدة ميليمترات تسهم بدورها بقتل عدد لا بأس به من الخلايا المجاورة. يعطى الدواء في اليوم الأول والثامن مسبوقاً بريتوكسيماب. وتحسب الجرعة تبعاً لكل مريض بإجراء مسح لكامل الجسم بمادة indium-111 لقياس التوزع الحيوي للدواء، ويتم تسريب الدواء خلال ١٠ دقائق.

٣- افاستين Avastin (bevacizumab):

أضداد وحيدة النسيلة من نمط IGg1 ترتبط بالعامل المنشئ للأوعية VEGF وتثبط تأثيره، إذ إن تأثير VEGF يؤدي إلى تكاثر الخلايا البطانية وتكوين أوعية جديدة، ويؤدي هذا التأثير إلى منع نمو أوعية جديدة، وتنظيم الأوعية التي نشأت عشوائياً بتفعيل من الخلايا الورمية، وكذلك إنقاص نمو الأوعية الشعرية.

يستطب الـ **Avastin** مع المشاركات الكيميائية المعتمدة على 5FU في الخط الأول والثاني من معالجة سرطانات القولون والمستقيم الانتقالية، كما يستطب في الخط الأول لعلاج سرطان الرئة غير صغير الخلايا المتقدم موضعياً أو الانتقالي بالمشاركة مع الكاربوبلاتين والتاكسانات. ويستطب أيضاً في الخط الأول لعلاج سرطانات الثدي الانتقالية بالمشاركة مع الباكليتاكسيل.

الجرعة وطريقة الإعطاء: تراوح الجرعة بين ٥ و١٥ملغ/كغ كل أسبوعين إلى ثلاثة أسابيع بحسب (البروتوكولات) المشاركة، ويعطى بمصل ملحي حصراً (١٠٠س.م) على مدى ٩٠ دقيقة في المرة الأولى ثم ٦٠ دقيقة في المرات اللاحقة.

تتضمن المحاذير: حدوث انثقاب الأمعاء، والنزف الرئوي، والخثرات الشريانية وارتفاع الضغط الشرياني، ونقص العدلات إضافة إلى التحسس الدوائي الذي يمكن تجنبه بتحضير المريض قبل ساعة بالمركبات الكورتيزونية ومضادات الهيستامين.

كما يجب تأكيد عدم إعطاء الـ Avastin قبل مضي ٢٨ يوماً على إجراء جراحة كبرى وإيقافه قبل عدة أسابيع من إجراء جراحة انتخابية.

٤- **ايرلوتينيب** erlotinib (Tarceva):

مثبط إنزيم التيروزين كيناز المرتبط بمستقبل عوامل النمو EGFR1 أو المسمى HER1، ويعد من أدوية الخط الثاني والثالث **لعلاج** أورام الرئة غير صغيرة الخلايا الانتقالية على شكل دواء وحيد، وكذلك في الخط الأول لعلاج سرطان المعثكلة الانتقالي بالمشاركة مع الجيمسيتابين.

المحاذير: حدوث داء الرئة الخلالي المميت أحياناً، واحتشاء العضلة القلبية وحوادث وعائية دماغية وفقر الدم الانحلالي، وإسهالات وارتفاع إنزيمات الكبد والتهاب الملتحمة، وجفاف الجلد. ويجب إيقاف التدخين حين استعماله لأن التدخين يقلل من كمية الايرلوتينيب في البلازما.

يعطى الايرلوتينيب في سرطان الرئة على شكل مضغوطة ١٥٠ملغ يومياً تؤخذ قبل الأكل بساعة على نحو مستمر حتى معاودة المرض أو ظهور تأثيرات جانبية، وفي سرطان المعثكلة بجرعة ١٠٠ملغ بالمشاركة مع الجيمسيتابين.

٥- ترانستوزوماب trastuzumab (Herceptin):

أضداد وحيدة النسيلة من نمط IGg1 ذات ألفة عالية للارتباط بالجزء البروتيني خارج الخلوي من مستقبل عامل النمو Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) حيث تزداد وتظهر نسبة التعبير عن هذا المستقبل على سطح خلايا سرطانات الثدي من ٢٥-٣٠٪ من الحالات.

يستطب بجرعة تحميل٤ملغ/كغ ثم ٢ملغ/كغ أسبوعياً، أو بجرعة تحميل ٨ملغ/كغ ثم ٦ملغ/كغ كل ثلاثة أسابيع في المعالجة الداعمة في أورام الثدي الانتقالية مع إيجابية العقد. يعطى الدواء بمفرده أو بالمشاركة مع أدوية التكسانز أو الفينوريلبين.

من أهم تأثيراته الجانبية تعطل عمل البطين الأيسر الذي قد يكون شديداً مؤدياً إلى قصور قلبي، وهناك التأثيرات الناجمة عن التسريب الوريدي من ارتفاع حرارة وقشعريرة وصداع وانخفاض ضغط وتشنج قصبات؛ لذلك يجب تحضير المريضة مسبقاً بالايبينيفرين والديكساميثازون والديفينيل هيدرامين.

٦- **لاباتينيب** lapatinib (Tykerb):

من مضادات التيروزين كيناز الجديدة التي تستطب في علاج سرطانة الثدي الانتقالية التي سبق أن عولجت بالانثراسيكلينات والتاكسانات والترانستوزوماب وفي الأورام التي تعبر بشدة عن الـ Her-2. يعطى بجرعة قدرها ١٢٥٠ملغ (٥ كبسولات) يومياً ولمدة ٢١ يوماً بالمشاركة مع الكيبسيتابين بجرعة ٢٠٠٠ملغ/م² يومياً مقسمة على دفعتين ولمدة ١٤ يوماً. من الأعراض السمية انخفاض الوظيفة القلبية الانقباضية، واضطرابات إنزيمات الكبد إضافة إلى التأثيرات السمية في جهاز الهضم والتظاهرت الجلدية.

٧- **جيمتوزوماب** gemtuzumab (Mylotarg):

من الأضداد وحيدة النسيلة التي تستهدف CD33 في الخلايا النقوية في المصابين بالابيضاض النقوي الحاد. تم الترخيص في الولايات المتحدة الأمريكية لاستعماله لمن تجاوزوا ٦٠ عاماً وليسوا مرشحين للمعالجة الكيميائية التقليدية. من آثاره الجانبية الداء الوريدي الانسدادي، والغثيان، والحمى، والرجفان وتثبيط النقي.

٨- **أليمتوتسوماب** alemtuzumab (Mabcampath):

من الأضداد وحيدة النسيلة الموجهة ضد CD52 الموجود على اللمفاويات الصغيرة التي تسيطر على الصورة الدموية في الابيضاض اللمفاوي المزمن واللمفومات التائية واللمفومات الجلدية التائية أيضاً. تم ترخيصه من قبل منظمة الأدوية والأغذية الأمريكية من أجل علاج الابيضاض اللمفاوي المزمن المعند على المواد المؤلكلة وعلى الفلودارابين. من تأثيراته الجانبية تفاعل التحسس، وارتفاع الحرارة، والطفح الجلدي، ومتلازمة الكرب التنفسي وانخفاض الضغط. يعطى وريدياً أو تحت الجلد، في اليوم الأول ٣ملغ،

في اليوم الثالث ١٠ملغ، في اليوم الخامس ٣٠ملغ وإذا كان التحمل جيداً يعطى بجرعة ثابتة ٣٠ملغ كل ٤٨ ساعة.

٩- سيتوكسيماب cetuximab (Erbitux):

من الأضداد وحيدة النسيلة الموجهة ضد الـ EGFR الموجودة على سطح الخلية الورمية. يستطب في أورام القولون والمستقيم حين وجود زيادة تعبير hyper expressionلـ EGFR. حيث يعطى بالمشاركة مع المعالجة الكيميائية، أو بمفرده عند عدم جدوى المعالجة الكيميائية. ويستطب إعطاؤه في الأورام شوكية الخلايا مشاركة مع المعالجة الإشعاعية في الأورام المتقدمة موضعياً أو بالمشاركة مع المعالجة الكيميائية بأملاح البلاتين في الأورام الناكسة.

من تأثيراته الجانبية الأساسية عدم تحمل الدواء (يجب إعطاء الهيدروكورتيزون ومضادات الهيستامين قبلاً). الجرعة الأولية ٤٠٠ملغ/م^2 ثم ٢٥٠ملغ/م^2 في الجرعات اللاحقة.

١٠- ايفيروليموس everolimus (Afinitor):

من مثبطات mTOR ويعمل عن طريق نقل الإشارة ضمن الخلية الورمية. يستطب في المعالجة خطاً ثانياً في أورام الكلية الانتقالية بعد إخفاق المعالجة بأدوية مضادات إنزيم التيروزيف كيناز. يوجد بشكل حبوب فموية ٥-١٠ملغ بجرعة ١٠ملغ يومياً.

عاشراً- مثبطات إنزيم توبوايزوميراز:

١- بودوفيلوتوكسين podophyllotoxin:

أ- ايتوبوزايد etoposide (VP-16): هو من المركبات نصف الصنعية للايبودوفيلوتوكسين. وهو - على النقيض من المركب الأم بودوفولين - لا يتدخل في تركيب التوبيولين ولا في تشكيل مغازل الانقسام بل يقوم بإحداث تقطعات في أحد شريطي الـ DNA. **يستخدم** الدواء في معالجة سرطانات الخصية، والرئة، والابيضاضات، واللمفومات وفي غرن كابوزي وبعض الأورام مجهولة المصدر. من التأثيرات الجانبية: تثبيط النقي، والتظاهرات المناعية كانخفاض الضغط وتشنج القصبات التي غالباً ما تستجيب للكورتيزونات ورافعات الضغط ومضادات الهيستامين. يستقلب الدواء كبدياً وإطراحه أسرع في الأطفال مما هو في البالغين. يعطى بجرعة قدرها من ١٥٠-١٨٠ملغ/م^2 في سرطانة الرئة صغيرة الخلايا وسرطانات الخصية وبعض اللمفومات.

ب- تينيبوزايد (VM-26): يسهم تينيبوزايد مثل ايتوبوزايد بتشكيل تقطعات في أحد شريطي الـ DNA وينشأ هذا الفعل من قدرة الدواءين السابقين على تشكيل ارتباط قابل للانفكاك بين أحد شريطي الـ DNA وبين إنزيم التوبوايزوميراز II. للدواء طيف فعالية مشابه التينوبوزايد إضافة إلى فعاليته في معالجة الابيضاض اللمفاوي الحاد عند الأطفال. التأثيرات الجانبية مشابهة من حيث تثبيط النقي خلال عشرة أيام من إعطاء الدواء إضافة إلى التفاعلات المناعية الناجمة عن التسريب، كما يشاهد طفح جلدي وأعراض هضمية في بعض الحالات.

٢- توبوتيكان topotecan (Hycamtin):

من مثبطات إنزيم التوبوايزوميراز ١ وهو محلول مائي مشتق من الكامفوتيسين، يشكل مركباً معقداً مع DNA مؤدياً في النهاية إلى حصول الموت الخلوي. **يستطب** في معالجة أورام المبيض وعنق الرحم وأورام الرئة. سميته الأساسية الإسهالات ونقص الصفيحات والكريات البيض. الأشكال الصيدلانية حبابات للحقن الوريدي (٤ملغ) وحديثاً حبوب فموية.

٣- ايرينوتيكان irinotecan (CPT 11):

كابح نوعي لخميرة توبوايزوميراز I، يتحول سريعاً في الجسم إلى مشتقه النشيط (SN33). **يستطب** خطاً أولياً وثانياً في أورام القولون والمستقيم الانتقالية (Dukes D)، من تأثيراته الجانبية الأساسية الإسهالات والحاصة (G II)، وتثبيط نقي متوسط الشدة. الجرعة ضمن (بروتوكول Folfiri) مثلاً ١٨٠ملغ كل أسبوعين.

حادي عشر - أملاح البلاتين:

١- سيسبلاتين cisplatin:

يتحول الجيل الأول من أملاح البلاتين عند انحلاله بالماء إلى مشتقه ثنائي الوظيفة الدياكوبلاتين الذي يندمج مع القواعد البوريكية للدنا base purique de DNA مشكلاً جسوراً داخل الوصل مانعاً إعادة تشكيل الـ DNA وانتساخه transcription، **يستطب** في معظم الأورام الصلبة والدموية، بجرعات تتراوح بين ٦٠-١٠٠ملغ/م^2 بجرعة واحدة كل ٣ أسابيع أو موزعة على ٣-٥ أيام مع ضرورة إحداث فرط إماهة وفرط إدرار لتجنب السمية الكلوية، وهناك كذلك السمية الهضمية والسمية الدموية والسمية السمعية (الأشكال الصيدلانية ٥٠، ٢٥، ١٠ملغ).

٢- كاربوبلاتين carboplatin:

الجيل الثاني من أملاح البلاتين، يتميز بسمية أقل من السيسبلاتين في الجهاز البولي، والسمعي، والعصبي والهضمي وآلية تأثيره تماثل آلية تأثير السيسبلاتين، ويستطب تقريباً في جميع الأورام الصلبة والدموية بجرعات

تراوح بين ٣٠٠-٤٠٠ملغ/م٢ تعطى مرة واحدة عن طريق الوريد أو موزعة على عدة أيام كل ٣ إلى ٤ أسابيع وتحتاج هذه الجرعة إلى فرط إماهة كما في السيسبلاتين. السمية الأساسية هي السمية الدموية ولاسيما سلالة الصفيحات والسمية الهضمية ونادراً الكلوية والعصبية والسمعية (الأشكال الصيدلانية ٤٥٠، ١٥٠، ٥٠ ملغ).

٣- أوكزاليبلاتين oxaliplatin:

من أملاح البلاتين الجديدة، يتميز بسمية كلوية أقل من السيسبلاتين لكنه يسبب التهاب أعصاب محيطية حسياً يتمثل بضعف حس الأطراف ومنطقة ما حول الفم تظهر بوقت قصير بعد التسريب، أو بضعف الحس الذي يشمل الطرفين ويزداد بازدياد الجرعات. يعمل الاوكزاليبلاتين بإحداث ارتباطات وتقاربات معيبة بين شريطي الـ DNA مؤدياً إلى إيقاف اصطناعها. يعطى الدواء على نحو أساسي في سرطانات القولون بجرعة قدرها ٨٥ملغ/م٢/اليوم في (بروتوكول FOLFOX-4) بالمشاركة مع الفلورويوراسيل واللوكوفورين.

٤- لوبابلاتين lopaplatin:

هو لوبابلاتين تريهيدرات يميزه عدم وجود سمية كلوية كما هو معروف عن مركبات البلاتين الأخرى. أثبتت التجارب المخبرية فعاليته الجيدة في علاج الميلانوما وسرطانة القولون.

ثاني عشر- مضادات الـ mTOR:

١- تيمسيروليموس temsirolimus (Torisel):

يستعمل هذا الدواء في علاج سرطانة الخلية الكلوية، وقد وافقت على استعماله منظمة الأغذية والأدوية الأمريكية (FDA) في عام ٢٠٠٧. وهو من مثبطات mTOR الذي هو أحد أركان نقل الإشارة داخل الخلية الورمية والذي يؤدي تنشيطه إلى زيادة إنتاج البروتينات الخلوية ولاسيما cyclin-D الضروري لانقسام الخلية وبالتالي تنشيط عوامل النمو المنمية للأوعية. يستعمل هذا الدواء بجرعة قدرها ٢٥ملغ جرعة كلية تسرب وريدياً خلال ٣٠-٦٠ دقيقة تكرر أسبوعياً حتى يقف تطور المرض. قد تحدث التظاهرات الجانبية وفرط الحساسية خلال تسريب الدواء أو خلال اليوم الأول من إعطاء الدواء لذلك فمن الضروري تحضير المريض بمضادات التحسس قبل تسريبه. من التظاهرات الجانبية: التعب العام، والطفح الجلدي، والتهاب مخاطيات الفم، ونقص الهيموغلوبين والكريات البيض، وارتفاع السكر والشحوم الثلاثية.

٢- سيروليموس srolimus (Rapamune):

من مثبطات mTOR، وهو أحد أهم سبل نقل الإشارة داخل الخلية الورمية. تم استعماله مثبطاً للمناعة بعد عمليات زراعة الكبد والرئة. يتوافر بكبسولات من عيار ١ملغ يعطى على نحو تجريبي في كثير من الأورام. من آثاره الجانبية: ارتفاع الكولستيرول، وارتفاع الضغط الشرياني، والوذمات المحيطية، ونقص الصفيحات واضطراب وظائف الكبد.

٣- افينيتور everolimus (Afinitor):

من مثبطات mTOR يعطى بشكل حبوب فموية (٥ملغ و١٠ملغ) على نحو مستمر، وهو من أدوية الخط الثاني الانتقالي لأورام الكلية البشروية بعد أن يكون قد تلقى المريض الخط الأول من المعالجة باستعمال مركب السونيتينيب أو السوروفينيب. تتلخص سميته الأساسية بالإنتانات الرئوية وكذلك ارتفاع سكر الدم والكولستيرول وخمائر الكبد ومن المحتمل حدوث ارتفاع التوتر الشرياني واندفاعات جلدية وآلام بطنية وحالات التجفاف.

ثالث عشر- المضادات الحيوية:

١- أكتينومايسين- د actinomycin-D (ACT-D):

يرتبط الدواء بالـ DNA فيمنع اصطناعه إضافة إلى تعطيل إنزيم التوبوايزوميراز الذي يصلح الأخطاء الطارئة على اصطناع الـ DNA. يستعمل على نحو فعال في علاج سرطانة ايوينغ Ewing بشكل رئيسي. من تأثيراته الجانبية الغثيان والقياء وتثبيط النقي والتهاب المخاطيات. ويعد هذا الدواء من الأدوية المحسسة للأشعة. يجب ألا تتجاوز الجرعة الكاملة المعطاة ١٥ميكروغرام/كغ/اليوم أو ٤٠٠-٦٠٠ ميكروغرام.

٢- ميتومايسين mitomycin (MTC):

يرتبط الدواء بكل من الغوانين والسيتوزين مما يؤدي إلى تشكل روابط بين شريطي الـ DNA. يستعمل وحده حقناً داخل المثانة في علاج سرطانات المثانة السطحية، والمشاركة بين الميتومايسين والدوكسوروبسين يزيد من احتمال حدوث اعتلال العضلة القلبية. يستعمل الدواء بجرعة قدرها ٢٠ ملغ/م٢ بالمشاركة مع أدوية أخرى في السرطانة الغدية للمعدة.

رابع عشر- مضادات البروتيوسوم protiozom:

بورتيتسوميب Bortezomib (Velcade): من مثبطات البرتيوسوم أو الجسيمات البروتينية التي لها شأن مهم في نقل الإشارة إلى داخل الخلية الورمية. يستعمل حالياً في علاج الورم النقوي المتعدد وبعض اللمفومات منخفضة

الدرجة بالاشتراك مع أدوية كيميائية. يعطى الدواء وريدياً على نحو سريع في أقل من عشر ثوانٍ مع تحضير مناسب بمضادات التحسس. من أهم التأثيرات الجانبية التهاب الأعصاب المحيطية الذي يستوجب تخفيض الجرعة في أغلب الأحيان. كما لوحظ حدوث متلازمة سويت Sweet syndrome التي تتظاهر بطفح جلدي حطاطي على الصدر والظهر مما يستوجب إيقاف العلاج نهائياً.

خامس عشر- السيتوكينات cytokines:

١- انترفيرون interferon (a2b):

هو من البروتينات السكرية التي تفرزها بعض الكريات البيض وتفعل فعل السيتوكينات وتسهم في تنشيط الكريات البيض القاتلة بطبيعتها، إضافة إلى تنشيط البالعات. **يعطى** في الميلانومات وفي الابيضاض النقوي المزمن بجرعة قدرها ٥ ملايين وحدة دولية لكل متر مربع من الجسم يومياً حقناً تحت الجلد أو وريدياً حين إعطائه بالجرعات العالية. من أهم تأثيراته الجانبية المتلازمة الشبيهة بالأنفلونزا التي تتضمن التعب العام، وارتفاع الحرارة، والآلام العضلية. يمكن الوقاية من حدوث هذه الأعراض بإعطاء السيتامول قبل حقن الدواء.

٢- الانتيرلوكين interleukin (IL-2):

من السيتوكينات التي ترتبط بالمستقبلات الخاصة به الموجودة على الكريات البيض اللمفاوية. يزداد إفراز الانتيرلوكين-٢ خلال رد الفعل المناعي ويؤدي التفاعل بينه وبين المستقبل الخاص به إلى تفعيل الخلايا اللمفاوية التائية السامة التي تهاجم الخلايا الورمية فيما بعد. آثاره الجانبية تشبه الآثار المشاهدة حين إعطاء الانترفيرون. يعطى الدواء في علاج الميلانوما وسرطانة الخلية الكلوية بجرعة ٩ ملايين وحدة دولية لكل متر مربع من الجسم يومين متتاليين في الأسبوعين الأول والثالث وخمسة أيام متتالية في الأسبوعين الثاني والرابع.

٣- الانترفيرون مع البولي اتيلين غليكول (pegylated interferon):

وهو مركب من ربط الأنترفيرون بمادة البولي اتلين غليكول polyethylene glycol (PEG) ليتحرر ببطء على نحو يزيد من نصف عمره. لهذا الدواء تأثير مضاد للفيروسات ما عدا تأثيره المحرض للمناعة.

سادس عشر- متفرقات:

١- هدروكسي يوريا hydroxyurea (Hydrea):

يسهم الهيدروكسي يوريا فور دخوله إلى الخلية في تثبيط خميرة الـ ribonucleotide reductase مما يؤدي إلى إيقاف اصطناع الـ DNA في الطور S. يسهم الدواء في إطالة فترة الطور المزمن من الابيضاض النقوي المزمن. يعطى بالطريق الفموي وبجرعة قدرها ٢٠-٣٠ملغ/كغ/اليوم، وتعدل الجرعة وفقاً لتعداد الكريات البيض ووفقاً للوظيفة الكلوية. من التأثيرات الجانبية التثبيط النقوي والاندفاعات الجلدية وفرط التصبغ إضافة إلى السمية الهضمية مثل الغثيان والقياء والأذية الكبدية.

٢- أميفوستين amifostine (Ethyol):

من مركبات الامينوتيول التي تم تطويرها لعلاج آثار المعالجة الشعاعية. كما **يستعمل** لإنقاص سمية السيسبلاتين الكلوية حين علاج أورام المبيض المتقدمة وسرطانة الرئة غير صغيرة الخلايا. المستحضر قابل للانحلال بالماء وله لذلك قدرة على الارتباط بالجذور الحرة والتخلص منها. الجرعة المستخدمة للوقاية من السمية الكلوية ٩١٠ملغ/م٢ يومياً تسرب قبل إعطاء السيسبلاتين. من الآثار الجانبية انخفاض الضغط والغثيان والقياء وانخفاض الكلس والاندفاعات الجلدية.

٣- حمض الزوليدرونيك zoledronic acid (Zometa):

يسهم حمض الزوليدرونيك في تثبيت بلورات الهيدروكسي أباتيت على العظم ويسهم لذلك في خلق علاقة وثيقة بين النقائل العظمية والوسط العظمي المجاور سواء أكانت الانتقالات حالة أم مصلبة. يعطى بجرعة شهرية قدرها ٤ملغ في الانتقالات العظمية لسرطانات الثدي، والرئة والموثة والورم النقوي المتعدد. عرف حديثاً تأثيره المضاد للأورام.

٤- ميلتيفوزين miltofosine (Miltex):

مركب خلوي ركودي ومضاد تسرطن جلدي كابت للمناعة، له تأثير سمي في السلالات الخلوية الورمية من دون أي تأثير في الخلايا السليمة عن طريق كبح كل من البروتين كيناز C والفوسفوليباز C والتصنيع الحيوي للفوسفاتيديل كولين. يستطب في علاج الانتقالات الورمية الجلدية من سرطان الثدي في غياب الانتقالات الأخرى حيث يستخدم بمفرده أو بمشاركة أدوية أخرى بطريق الوريد. يستعمل بشكل نقط توضع على الجلد المصاب مرة واحدة يومياً مدة أسبوع ثم مرتين أسبوعياً في الأسابيع اللاحقة على أن تكون المسافة المعالجة حول الآفة نحو ٣سم في كل الاتجاهات على نحو دائري وألا تتجاوز الكمية المستخدمة يومياً ٥مل (١مل: ٤٠ نقطة). تتلخص المحاذير في إيذائه للعينين والأغشية المخاطية ما عدا التظاهرات الجلدية كالحمى والحكة

وجفاف الجلد والتوسف.

٥- تريتينون tretinone (Vesanoid):

هو فيتامين أ المقترن بـ all trans-retinoic acid يستعمل في علاج الابيضاض النقوي المزمن AML-3 الذي يرتبط فيه بالجين المدمج PML-RARA فيقود السليفات النقوية باتجاه النضج. يعطى بمعدل ٨-١٠ كبسولات من عيار ١٠ملغ يومياً مدة قد تصل إلى ثلاثة أشهر حتى حصول الهجوع التام إما وحده وإما بالمشاركة مع المعالجة الكيميائية التقليدية. من أهم الآثار الجانبية متلازمة حمض الريتينويك التي تتظاهر بالحمى، والوذمات المحيطية وزيادة الوزن وتعالج بالديكساميتازون وإيقاف الدواء.

٦- يوروميتكسان urometxan (Mesna):

من الأدوية المساعدة للأدوية الكيميائية ولاسيما السيكلوفوسفاميد والايفوسفاميد؛ إذ يسهم في إنقاص معدل حدوث التهاب المثانة النزفي والبيلة الدموية حين استخدام الأدوية آنفة الذكر. يسهم المستحضر في تعديل المستقلبات الناجمة عن الأدوية المذكورة ويشارك بوساطة السلفدريل بزيادة إطراح السيستيئين في البول. يعطى الدواء وريدياً بجرعة مساوية للدواء الكيميائي المرافق.

٧- اوكتريوتيد octreotide (Sandostatin):

يشابه السوماتوستاتين في الخواص الفيزيولوجية، فهو يثبط إفراز العديد من الهرمونات مثل الغلوكاكون، والغاسترين وVIP وغيرها كما ينقص من إفراز السوائل في القناة الهضمية فضلاً عن إنقاصه حركة الأمعاء. من آثاره الجانبية الغثيان والقياء وآلام البطن وتغيرات تخطيطية. يستخدم على نحو رئيسي في السيطرة على الأعراض الناجمة عن الأورام الغدية الصماوية للقناة الهضمية حيث يستعمل بجرعة قدرها ٢٠ملغ عضلياً تكرر كل أربعة أسابيع حين استخدام ساندوستاتين لار.

٨- ترابكتدين trabectedin (Yondales):

يؤثر عن طريق تشكيله لمركب حامضي شديد superoxide قريب من DNA يؤدي بالـ DNA لتشكيل فرجة أساسية backbone cleavage مؤدية إلى حصول الموت الخلوي. سميته دموية وهضمية، **يستطب** في معالجة ساركومات النسج الرخوة، ولاسيما الساركومة الشحمية والساركومة العضلية leiomyosarcoma، ويوجد بشكل حبابات معدة للحقن الوريدي.

٩- عوامل النمو:

أ- عوامل النمو الحاثة لمستعمرات المعتدلات G-CSF.
(Granulocytes colony- stimulating factors) (filgrastim)

ب- عوامل النمو الحاثة لمستعمرات المعتدلات والوحيدات GM-CSF (Granulo-monocytes colony- stimulating factors) (molgrastim).

هي بروتينات تحرض التمايز والتكاثر ونضج السلسلة المحببة أو السلسلة المحببة والوحيدة. حيث تؤثر في البوادر غير الناضجة مشكلة مستعمرات، ثم تؤثر في الأسلاف مؤدية إلى تقوية تأثير عديدات النوى المحببة الناضجة مما يؤدي إلى حدوث زيادة واضحة في الخلايا الجذعية الموجودة في الدم المحيطي. **يستطب** إعطاؤها بوصفها معالجة وقائية من انخفاض الكريات البيض بعد ٢٤ ساعة من نهاية المعالجة الكيميائية بمعدل حقنة تحت الجلد أو وريدياً من فيلغراستيم أو لينوغراستيم أو حقنة مولغراستيم ولفترة تحدد بحسب نظام المعالجة المعطى للمريض.

ومن الممكن إعطاؤها بوصفها معالجة فعالة في حال ظهور تثبيط نقي حروري في الفترة ما بعد المعالجة الكيميائية والاستمرار بها يومياً حتى ارتفاع تعداد المحببات إلى > ١٠٠٠. إضافة إلى ذلك يستطب إعطاؤها عند زرع نقي العظام وذلك لزيادة الخلايا الجذعية في الدم الوريدي المحيطي.

من تأثيراتها الجانبية الآلام العضلية والعظمية في ١٠٪ من الحالات، وقد يحدث في حالات نادرة ترفع حروري واضطرابات بصرية واضطراب شوارد.

وهناك حديثاً دواء pegfilgrastim وهو عوامل نمو لمستعمرات المعتدلات بجرعة مديدة ٦مكغ/كغ حيث يعطى حقناً تحت الجلد وله الاستطبابات السابقة نفسها، ويستعمل خاصة في تثبيط النقي المديد التالي للمعالجة الكيميائية ذات الجرعات العالية في اللمفومات والابيضاضات الحادة.

التأثيرات الجانبية للعلاج الكيميائي:

تُحدث المعالجة الكيميائية عدة آثار جانبية حين إعطائها لذلك يجب إعطاؤها من قبل عناصر مدربة على ذلك. من أهم الآثار الجانبية: القياء وتساقط الشعر والإنهاك والتعب وتثبيط النقي. وهذه التأثيرات الجانبية مرتبطة طرداً مع الكمية المعطاة من الدواء الكيميائي أكثر من نوعيته وسميته. ويمكن للمعالج إعطاء الدواء حتى الجرعة العظمى المسموح بها، علماً بأنها ليست دائماً ضرورية للحصول على الاستجابة المطلوبة.

بعض (البروتوكولات) العلاجية الشائعة الاستعمال في معالجة الأورام:

انظر (الجدول ١).

نوع الإصابة	(بروتوكول) المعالجة	نظام المعالجة تفصيلاً
لمفومة هودجكن	ABVD	دوكسوروبيسين، بليوميسين، فنبلاستين، داكاربازين
لمفومة هودجكن	BEACOPP	بليوميسين، ايتوبوزايد، دوكسوروبيسين، سيكلوفوسفاميد، فنكريستين بروكاربازين، بريدنيزولون
لمفومة لا هودجكن	CHOP	سيكلوفوسفاميد، هيدروكسي دوكسوروبيسين، فنكريستين، بريدنيزولون
سرطانة الثدي	CMF	سيكلوفوسفاميد، ميتوتريكسات، ٥ فلورويوراسيل
سرطانة الثدي	EC- T	ايبي روبيسين، سيكلوفوسفاميد، باكليتاكسيل
سرطانة الثدي	FEC- D	٥ فلورويوراسيل، فارموروبيسين. سيكلوفوسفاميد، دوسيتاكسيل
سرطانة الرئة	PE	سيسبلاتين، ايتوبوزايد
سرطانة الرئة	GC	جيمسيتابين، كاربوبلاتين
سرطانة المعدة	ECF	ايبي روبيسين، سيسبلاتين، ٥ فلورويوراسيل
سرطانة القولون والمستقيم	FOLFOX	أوكزاليبلاتين، ٥ فلورويوراسيل، حمض الفولينيك
سرطانة القولون والمسقيم	OX	أوكزاليبلاتين، كابسيتابين

الجدول (١) بعض (البروتوكولات) العلاجية الشائعة الاستعمال في معالجة الأورام

المعالجة الحيوية للأورام

مشير العمار

تعتمد المعالجة الحيوية للأورام الخبيثة biotherapy for malignant tumors (ويمكن تسميتها المعالجة المناعية immunotherapy أيضاً) في فعاليتها للقضاء على الورم على نحو أساسي على تفعيل آليات المقاومة والدفاع الطبيعية في جسم الإنسان المصاب (الثوي)، أو على أدوية طبيعية المنشأ مشتقة أصلاً من الفقاريات.

نشأت المعالجة الحيوية لتكون رابع السبل المتّبعة في علاج السرطان بعد الجراحة والمعالجة الشعاعية والمعالجة الكيميائية، وقد ازداد دور هذا السبيل العلاجي بل الأمل في دور مستقبلي أعمق وأوسع مع ازدياد فهم وسائل الدفاع الطبيعية الموجودة سلفاً في جسم الإنسان لمقاومة التنشؤات الخبيثة (أي فهم آليات الجهاز المناعي ودوره في هذه المواجهة من جهة، وفهم أوضح لسلوك الخلية الخبيثة من جهة ثانية)، والازدياد المتسارع لتطورات التقانة الحيوية biotechnology إذ أصبح من الممكن الحصول على جزيئات بأحجام كافية للتداخل في عمليات حيوية دقيقة تتم داخل العضوية.

ومع أن هذا السبيل لعلاج الأورام لايزال في طفولته الأولى - مقارنة بباقي السبل العلاجية من جهة، والمتوقع من تطورات على مستواه من جهة أخرى - أخذت العديد من العلاجات المناعية الناجحة في تدبير العديد من أنماط السرطان عند الإنسان مكاناً مهماً في شجرة القرارات العلاجية المتفق عليها عالمياً.

كيف تواجه الجملة المناعية عند الإنسان الخلية الورمية؟ "أساسيات المناعة الورمية":

تعتمد المعالجة الحيوية في فعاليتها على نحو رئيس على تفعيل وسائط الدفاع المناعية عند الإنسان، لذا لابد من البدء أولاً بمعرفة آلية عمل الجملة المناعية.

تعمل الجملة المناعية على كشف الجزيئات أو العوامل الممرضة للسّوى nonself وإزالتها من دون أن يكون لها - في الحالة الطبيعية - أي رد فعل تجاه خلايا الذات self.

ويختلف هذا الجهاز عن باقي أجهزة الجسم من حيث:

١- أن خلاياه ليست على تماس ثابت ودائم بعضها ببعض.

٢- أن خلاياه جوّالة دوماً وعلى نحو حر عبر كامل الجسم داخل الجملة الوعائية (اللمفاوية والدموية) وخارجها.

إن أي رد فعل مناعي عند الإنسان يعني عملاً متكاملاً تقوم به مجموعة من الخلايا وهي: اللمفاويات lymphocytes، والوحيدات monocytes، والبلاعم macrophages، والأسسات basophiles، واليوزينيات eosinophiles، والخلايا التغصنية dendritic cells، والخلايا البطانية endothelial cells، إضافة إلى خلايا أخرى تختلف من مكان إلى آخر.

ومع أهمية كل من هذه العناصر لإنجاح رد الفعل المناعي وإيصاله لهدفه توجد بعض ردود الأفعال المناعية المعتمدة على نحو رئيسي على نمط خلوي دون غيره من خلايا الجملة المناعية غير أنها لا بد أن تتآزر مع باقي عناصر المجموعة المناعية لتحقيق التناغم الخلوي اللازم لتحقيق الهدف.

ويمكن تقسيم رد الفعل المناعي تجاه الخلية الورمية إلى نمطين:

١- رد الفعل المناعي المتواسط بالخلايا cell-mediated response، وهو الأكثر فاعلية وأهمية في هذا المجال - أي في القضاء على الخلايا الورمية الخبيثة - وتعد اللمفاويات الصغيرة الآتية من التوتة (اللمفاويات التائية T cells) والبلاعم هي الأكثر أهمية لهذه العملية.

٢- رد الفعل المناعي المتواسط بالأضداد (الخلطي) antibody-mediated (humoral) response وشأنه هنا أقل أهمية.

خلايا الجملة المناعية:

إن الخلية المركزية في هذه المنظومة هي الخلية اللمفاوية التي تشكل ٢٠٪ تقريباً من كريات الدم البيض، ولهذه اللمفاويات ثلاثة أنواع رئيسة هي:

أولاً- اللمفاويات التائية:

تتكون هذه الخلايا من طلائع precursors في نقي العظام، تهاجر في مرحلة النمو الجنيني إلى التوتة، حيث تستكمل نموها وتمايزها قبل أن تستأنف هجرتها الثانية باتجاه كل الأعضاء والعقد اللمفاوية، ومن مواقعها هذه تبدأ تجوالها الوظيفي في الدم المحيطي لتصل إلى كل نسج الجسم وأعضائه حيث يمكن أن تتلقى تنبيهاً من أي مستضد ورمي فيتحول عندها إلى هدف لهذه الخلايا. وإن عودة هذه الخلايا من الأوعية الدموية إلى الدوران اللمفي لتعود من خلاله إلى مسكنها العقدي (أي في إحدى النواحي العقدية) يمكّن الأعضاء اللمفاوية في كامل الجسم من أن تستجيب لوجود الورم ولكن كلٌ بحسب القطاع النسيجي الذي ينزح

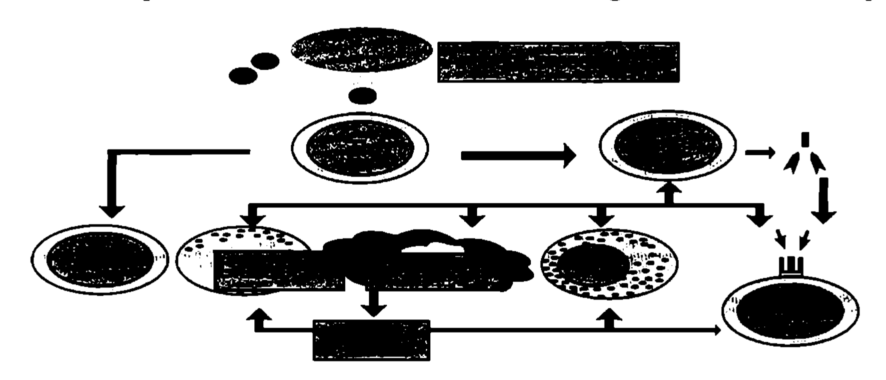
إليه دورانه اللمفاوي.

لقد أتاح التطور الكبير في مجال البيولوجيا الجزيئية القدرة على دراسة العديد من الجزيئات الموجودة على سطح الكريات البيض وتحديدها اعتماداً على الأضداد وحيدة النسيلة monoclonal antibodies (mAbs)، وسمح تحديد هذه الجزيئات بمعرفة الفروق الشكلية فيما بين الكريات البيض وبالتالي الخروج بأنماط جديدة لهذه الكريات بل لاحقاً تحت أنماط، لكلٍ منها علامة فارقة على سطحها اتُفِق على تسميتها بخصلة التعريف clusters of differentiation or cluster determinant (CD). وهكذا أصبح للكريات البيض على نحو عام علامة سطحية خاصة CD مشتركة فيما بينها وتختلف عن باقي الخلايا. ثم هناك علامات سطحية تميز تحت أنماط الكريات البيض فيما بينها بعضها ببعض ليس شكلياً فحسب بل وظيفياً أيضاً، وهكذا يمكن تقسيم اللمفاويات التائية إلى زمر بناءً على الاختلافات الشكلية والوظيفية فيما بينها وهي:

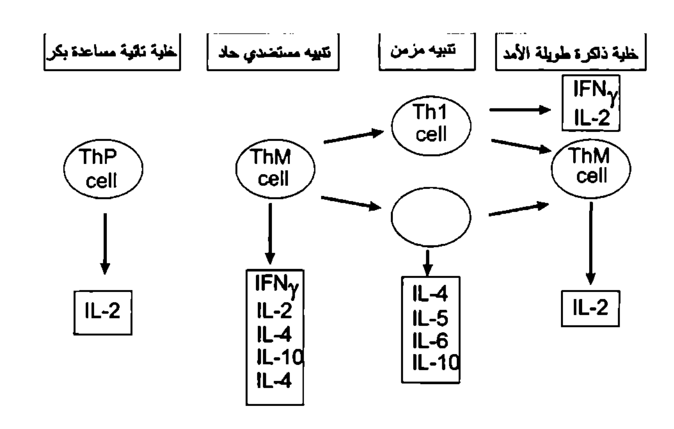
١)- الخلايا التائية المساعدة (المساعفة) T helper (CD4+) cells "Th": وهي تمتلك مستقبلاً نوعياً معَداً من الناحية الجينية ليميِّز البَبتيد المثير لرد الفعل المناعي وهو ما يسمى epitope= antigenic peptide، الذي تقدمه جزيئات معقد التوافق النسجي الكبير نمط٢ major histocompatibility complex (MHCII) المتمركزة على البلاعم. ثم من جهةٍ ثانية تعمل هذه الخلايا على إفراز اللمفوكينات (بروتينات تفرزها خلايا الجملة المناعية بكميات زهيدة جداً لكنها ذات فعل مناعي مهم) التي تقوم بحث لمفاويات تائية إضافية، وبلاعم ولمفاويات تائية سامة cytotoxic T lymphocytes (CTL) وتسخرها للهدف نفسه. وهكذا فإن اللمفاويات التائية تمثِّل مركز قيادة يوجه العديد من الخلايا الأخرى وظيفياً نحو الهدف المراد منها في الجملة المناعية. ويتضح من المخطط الأول (مخطط ١) أن هذه الخلايا تعمل على تفعيل الخلايا اللازمة لمواجهة المستضد وحث تكاثرها وتعزيز قدرتها الوظيفية، أما المخطط الثاني (مخطط ٢) فيُظهر شأنها في إفراز السيتوكينات المختلفة بحسب مراحل تمايزها المختلفة. ومن جهةٍ أخرى يوجد نمطان لهذه الخلية Th1 وTh2 عند التفعيل المستضدي المزمن ثم تتحول هذه الخلايا لخلايا ذاكرة نوعية.

٢)- الخلايا التائية الفاتكة أو اللمفاويات التائية السامة للخلية T killer cells or cytotoxic T lymphocytes "CTL": هذه الخلايا تحمل عادةً الـ CD8 ولكن قد تكون إيجابية أيضاً لـ CD4، وهي خلايا قادرة على حل الخلايا الورمية في الزجاج غير أن قدرتها على ممارسة الوظيفة نفسها والكفاءة نفسها عند الإنسان غير مثبت حتى الآن. تفرز هذه الخلايا أيضاً - كسابقتها- اللمفوكينات والتي يكون لإفرازها أهمية كبيرة إذا ما كان هناك عوَز باللمفاويات ذات الـ CD4+. ومثل سابقتها تعد الـ CTL مبرمجة وراثياً لتعرف المستضدات، إذ تتفعَّل وتأخذ بالتكاثر حين تماسها مع المستضد المقدَّم من قبل معقد التوافق النسجي الكبير النمط الأول MHC class I سواء المتثبت على الخلية الورمية أم على البلاعم، ويزيد وجود اللمفوكينات من فعالية الـ CTL وسرعة تكاثرها، ثم بعد ذلك يتم حل الخلية الورمية من خلال ما تفرزه هذه التائيات من مواد سامة خلوياً في المحيط الورمي.

٣)- الخلايا التائية الكابتة T suppressor cell: ربما لا تكوِّن هذه الخلايا زمرة مستقلة بعينها من اللمفاويات التائية يمكن الاستدلال عليها من خلال خصلة تعريف خاصة بها (أي CD نوعي) - علماً بأنه كان يُظَنُ بأنها تائيات ذات CD8+ - غير أن وجود لمفوكينات كابتة suppressor lymphokines مثل transforming growth factorβ (TGFβ)، الإنترلوكين١٠ (IL10) التي تطلقها لمفاويات تائية إيجابية



المخطط (١) يبين أن الخلايا التائية تعمل على تفعيل الخلايا اللازمة لمواجهة المستضد وحث تكاثرها وتعزيز قدرتها الوظيفية.



المخطط (٢) يُظهر شأن الخلايا التائية في إفراز السيتوكينات المختلفة بحسب مراحل تمايزها المختلفة

الـ CD8 و الـ CD4 لتعمل على كبح الجهاز المناعي أدى إلى الإقرار بوجود هذا النمط أو تحت الزمرة الخلوية من التائيات - وظيفياً - وإن لم يكن هناك خصلة تعريف مميزة لها. إذاً تعمل هذه الزمرة من اللمفاويات بالحالة الطبيعية مثل عمل القاطع في التيار الكهربائي"off switch" للجملة المناعية التي تم تفعيلها مناعياً من قبل مستضد ما. ومن هنا تتبين أيضاً إحدى الثغرات التي يمكن للخلية الورمية الناشئة الهروب من رقابة الجهاز المناعي المشدد عبرها والنجاة لتشكيل ورم، أي إن للورم القدرة على إرسال إشارات كابحة للجهاز المناعي إما مباشرةً وإما على نحو غير مباشر عبر هذه الزمرة الخلوية وبالتالي تثبيط الجهاز المناعي تثبيطاً في غير مكانه أو زمانه أو في الحالين معاً.

٤)- البلاعم macrophage: تُشتق هذه الخلايا من خلايا نقوية مولِّدة وتجول في الدوران المحيطي حيث تُعرف بالوحيدات، وتتابع طريقها نحو مستقرها في الكبد والطحال والرئة حيث تستكمل نضجها لتكوِّن البلاعم. يتمركز على سطح هذه الخلايا مستقبلات لكلٍ من المتممة C3، وشدفة الغلوبولين المناعي الثابتة FC، غير أن المعلم السطحي الحيوي والأكثر أهمية من حيث شأنه في رد الفعل المناعي ضد الأورام الذي يتمركز على البلاعم هو جزيء معقد التوافق النسجي الكبير من النمط الثاني MHC class II، حيث تقوم البلاعم بدورها الجوهري - وهو تقديم المستضد للمفاويات التائية ليتعرَّفه - من خلال هذا الجزيء، ويتم هذا العمل بمساعدة أنماط خلوية أخرى في بعض النسج كالخلايا ذات التغصنات في الجلد، والخلايا النجمية astrocytes في الدماغ. كما تتقن هذه الخلايا دوراً مناعياً آخر في مواجهة الخلية الورمية بإفراز مواد قاتلة للخلية مثل أكسيد الآزوت، وجذور مفرطة الأكسدة، وفوق أكسيد الهدروجين وحالاّت بروتين السيرين، وقد تفرز أيضاً عامل نخرة الأورام tumor necrosis factor (TNF-α). وللبلاعم فعل مضاعف إذ تقدم المستضد للتائيات المساعدة من جهة لتعرَّفه، وتشارك في التصدي للخلية الورمية وقتلها على نحو غير نوعي (أي من دون التعرف) حالما يتم تفعيلها من قبل اللمفوكينات مثل الأنترفيرون IFN-γ الذي تحرره اللمفاويات التائية. كما تطلق البلاعم أيضاً لمفوكيناتها الخاصة والمفعِّلة للجهاز المناعي كالأنترفيرون α والأنترلوكين ١، وهي تعزز رد الفعل المناعي من خلال تفعيل بالعات أخرى ولمفاويات تائية لحشدها كلها في مواجهة الهدف نفسه. من جهةٍ ثانية للبلاعم شأن في كبح جماح رد الفعل المناعي وتنظيمه كي لا يخرج عن السيطرة بإفرازها مواد مثبطة لعمله كالبروستاغلاندين E2 الذي يثبِّط رد الفعل المناعي بتثبيط تكاثر اللمفاويات التائية T والفاتكة بطبيعتها NK. ومن الجدير بالذكر أن دراسة الخزعات المأخوذة من أورام بشرية تراجعت بسبب رد الفعل المناعي أكدت أن **للمفاويات التائية والبلاعم الشأن الأكبر في مكافحة الورم وتراجعه.**

ثانياً- الخلايا الفاتكة بطبيعتها natural killer cells: (NK)

هي لمفاويات كبيرة محبَّبَة تشكل ١٠-١٥٪ من لمفاويات الدم المحيطي. على سطحها خصلة التعريف CD16، في حين تفتقد لـ CD3 (الذي يوجد على سطح اللمفاويات عموماً) وللغلوبولينات السطحية التي توجد على سطح اللمفاويات البائية. هذه الخلايا تبدو قادرة على حل العديد من الخلايا الورمية البشرية بما فيها خلايا اللمفوما وابيضاض الدم من دون الحاجة إلى أن تتعرفها من خلال مستضداتها، ووسيلتها للارتباط بالخلايا الورمية هي جزيئات الارتباط مثل ICAM-1. يمكن للإنترلوكين ٢ أن يرتبط بالـ NK، هذا الارتباط يزيد من تكاثر الـ NK ويزيد من فعاليتها لتكون قادرة على الفتك بطيف أوسع من الخلايا الورمية. وتعرف هذه الخلايا الفاتكة NK مفرطة الفعالية بالفاتكات المفعَّلة باللمفوكين lymphokine - activated killer cells (LAK)، وهي قادرة على القضاء على الخلايا الورمية العصية على الـ NK، كما أنها لا تحتاج إلى أعداد كبيرة مقارنةً بالـ NK للفتك بأورام ذات أحجام كبيرة نسبياً.

ثالثاً- اللمفاويات البائية (للمناعة المتواسطة بالأضداد):

ذكر أن شأنها في المناعة ضد الأورام صغير؛ إذ أن للمناعة الخلوية الشأن الأكبر في هذا المجال. وعلى نحو عام يتبين في المناعة الخلطية ضد الأورام أن الأضداد يمكنها أن ترتبط

بالخلية الورمية بموقع ارتباط خاص متوضع على المستضد الذي تظهره الخلية الورمية - يُسمى الحاتمة epitope - وفي الوقت نفسه ترتبط بالمتممة مما يجعل الخلية الورمية بهذا الارتباط على مقربة من المتممة مما يتيح حل غلافها الخلوي وتحطيمها. من جهة ثانية - وقد تكون الأكثر أهمية - فإن أضداد الجملة الخلطية قد ترتبط بجزئها الثابت والمسمى FC بمستقبل الـ FC على سطح الخلايا البالعة، والمعتدلات، والـ NK والـ LAK لترتبط من خلالها بالمستضد على سطح الخلايا الورمية، ومن خلال هذه الطريقة بالارتباط أو تلك فإن خلايا الجملة المناعية الفاعلة ترتبط بهدفها كي يتسنى لها القضاء عليه بالخطوة التالية. وإن عملية حل الخلية الورمية اعتماداً على اتحاد كلٍ من الجملة المناعية الخلوية والخلطية يرمز لها بـ Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC)، وقد وُظِّف هذا العمل التكاملي بين الجملتين علاجياً في بعض الأورام عند إعطاء الإنترلوكين 2 مع الأضداد وحيدة النسيلة mAb.

السيتوكينات:

بعد الحديث عن وسائط الجملة المناعية في الدفاع ضد نشوء الورم (المناعة الخلوية وما يحتشد تحت لوائها من خلايا لمفاوية عديدة الأنماط، وبدرجة ثانية المناعة الخلطية المعتمدة على الغلوبيولينات المناعية) لابدَّ من التنويه بطيفٍ مهم من مفرزات الخلايا اللمفاوية التي تدعى السيتوكينات، وهي جزيئات بروتينية لكنها ليست أضداداً ولا تشبهها من الناحية الكيميائية الحيوية تُنتج بكميات زهيدة جداً ويمكن عدّها هرمونات الجملة المناعية؛ إذ إنها قادرة على التأثير في خلايا بعيدة عن تلك التي أفرزتها مباشرة أو على نحو غير مباشر وعلى عدة مستويات. أطلق في البداية على السيتوكينات المفرزة من اللمفاويات اسم لمفوكين، وعلى المفرزة من الوحيدات اسم مونوكين، غير أنه اتفق فيما بعد على اشتقاق الاسم من محور عملها (فهي تعمل بشكل وسيط أو هرمون ما بين الكريات البيض: (between leukocytes) مما دعا إلى تسميتها بالإنترلوكينات interleukins. وقد عرف حتى الآن خمسة عشر نوعاً من الإنترلوكين سميت بالأرقام من ١-١٥، يذكر منها: الإنترلوكين ٢ الذي يفعِّل اللمفاويات الفاتكة كما ذكر سابقاً، والإنترلوكين ١٢ الذي يحث استجابة اللمفاويات المساعدة Th1 ويفعل على نحو عام التائيات. ومن السيتوكينات الأخرى يذكر الإنترفيرون α وβ و γ. يحث الإنترفيرون غاما INF-γ الذي تنتجه الـ NK ويعمل بدوره على زيادة القدرة السامة الخلوية لـ NK وللمفاويات التائية السامة. كما أن له فعلاً مضاداً للتكاثر الخلوي ومعدلاً للاستجابة المناعية. وهناك أيضاً عامل نخرة الورم TNF الذي يتدخل لإعاقة تروية الورم الدموية وعوامل حث المستعمرات C-SI. وقد ساعد تطور تقنيات البيولوجيا الجزيئية على تعرف هذه الزمرة المناعية على نحو أكثر وخاصة على تعرّف بنيتها الوراثية مما سهّل عملية استخلاصها اعتماداً على الجراثيم، ثمّ تنقيتها لتصبح متجانسة وقابلة للاستخدام عند الإنسان في استطبابات محددة، ويذكر هنا على سبيل المثال لا الحصر: INF-β، INF-α INF، IL-2، TNF-γ، وعوامل نمو السلاسل النقوية (عوامل حث المستعمرات colony-stimulating factors) التي أصبحت من ضمن التطبيقات السريرية العلاجية في المصابين بالسرطان.

يلمس مما تقدم مدى التعقيد والتداخل في عمل هذه السيتوكينات في كل مراحل عمل المناعة الخلوية، مما يجعل التفكير بالتداخل في أي مستوى أو بأيٍ منها مجال بحثٍ واسع يحتاج إلى زمن ليس بالقصير غير أن الأبحاث على الرغم من التعقيد لا تزال واعدة ويكفي أنها تمكنت من الخروج حتى الآن بعدد منها لحيِّز المعالجة السريرية كالـ IL-2 الذي يؤمل منه الكثير في مستقبل المعالجة المناعية اعتماداً على السيتوكينات.

طبيعة المستضدات الورمية tumor antigens:

إن غالبية المستضدات الورمية التي تمت دراستها كانت من طبيعة بروتينية ولاسيما بروتينات سكرية glycoproteins، وليس بالضرورة لهذا البروتين أن يكون سطحياً على الخلية الورمية أو أن يكون بنيوياً. وقد أصبح واضحاً أن المستضدات الورمية على نوعين، منها ما هو غير نوعي تشترك به الخلية الورمية مع عدة نسج أخرى أو مع أورام أخرى، ومنها ما هو نوعي تماماً لهذه الخلية الورمية ذاتها دون سواها، وهو الذي يمكن الاعتماد عليه على نحو رئيسي للمعالجة المناعية.

أمّا في اللمفومات والورم النقوي العديد فيتبين أن الخلايا الورمية هي نفسها خلايا الجملة المناعية، فهي تحمل على سطحها سلفاً جزيء غلوبولين مناعي وحيد النسيلة، وإن الموقع الذي يتحد من خلاله هذا الجزيء مع المستضد هو موقع نوعي خاص بهذا الغلوبولين حصراً وهو ما يسمى النمط الذاتي idiotype. هذه الأنماط الذاتية هي- إذاً بالنسبة للمفومات والورم النقوي العديد- المستضدات المرافقة لهذه الأورام. ويمكن استعمالها كأهداف للمعالجة المناعية بإعطاء أضداد وحيدة النسيلة (أي أضداد موجهة ضد الـ idiotype)، كما يمكن أن تكون مستضداً مناعياً

تستخدم لاستثارة المناعة الخلطية أو المناعة الخلوية لاستخلاص اللقاحات لهذه الخباثات الدموية المنشأ. أما الأورام الصلبة حيث لا يوجد على سطح الخلية الورمية - طبعاً - مثل هذه الأنماط الذاتية idiotype فيعتمد على أضداد مضادة لـ idiotype لتكوين مناعة مضادة للمستضدات الورمية. تضم الجداول التالية العديد من المستضدات الورمية مصنفة وفقاً للآلية المناعية التي تميّزها، يلاحظ منها أن العديد من هذه المستضدات يوجد على الخلايا السليمة والخبيثة (أو على الخلايا الجنينية السليمة دون البالغة)، غير أنه يكون زائد المقدار أو مفرط القدرة على التعبير عن نفسه على الخلايا الخبيثة مما يعطيه تميزه من جهة وقدرته الوظيفية التي قد تساعد على نمو الورم أو غزوه بشكلٍ أو بآخر، ومن هنا يمكن لهذه المستضدات أن تساعد على كشف بعض الأورام وتشخيصها، أو أن تكون حجر الأساس الذي تُبنى عليه المعالجة المناعية.

يلاحظ في الجدول (١) عدد كبير من الأضداد المشتركة بين الخلايا الورمية و خلايا الخصية الطبيعية عند البالغين. وننوه هنا إلى أن المستضدات التي يتم تمييزها من قبل اللمفاويات التائية قد تكون في أي مكان من الخلية وليس بالضرورة على السطح كما ذُكر من قبل. حتى إنها قد تكون مفرزة من قِبل الخلية الورمية وجوّالة كما في PSA وCEA.

تحدث التغيرات الجينية في أثناء نمو غالبية الأورام، وتقود إلى تغيير الببتيدات وبالتالي بروتينات الخلية الورمية، ويعني هذا وجود علامات فارقة نوعية لكل نسيلة خلوية طرأ عليها أي نوع من أنواع الطفرات تساعد على التشخيص، وفي تحديد إنذار الورم في بعض الحالات ويمكن أن تكون هدفاً للمعالجة المناعية أيضاً. ولكن هذه الطفرات ليست هي نفسها في كل الأورام، كما أن العلامة الفارقة المميزة

اسم المستضد الورمي	الأورام التي يتميز وجودها به	النسج الطبيعية التي توجد عليها
المستضدات السرطانية / الخصوية	بعض الميلانومات وأنماط أخرى من الأورام	الخصية
MAGE 1		
MAGE3		
BAGE		
GAGE		
مستضدات تمييز الخلايا الملانية	الميلانوما	الخلايا الملانية (الصباغية) الطبيعية
MelanA/MART-1		
Tyrosinase		
gp100/pmel 17		
gp75/TRP-1		
مستضدات مميِّزة لنسج أخرى	الموثة سرطان القولون والسرطانات الظهارية الأخرى.	الموثة القولون
مستضد الموثة النوعي PSA		
المستضد الجنيني البشروي CEA		
المستضدات الطافرة		
طفرة الـ Ras	العديد من السرطانات الظهارية	غير موجودة
Her-2/neu	الثدي والمبيض	غير موجودة

الجدول (١) المستضدات المرافقة للأورام الإنسانية التي يتم تمييزها من قبل اللمفاويات التائية.

مستضدات الورم النوعية	الورم الذي تميز وجودها	النسج الطبيعية التي توجد فيها
الأنماط الذاتية idiotypes الموجودة على الغلوبولينات المناعية ومستقبلات الخلايا التائية TCR	لمفومات وابيضاضات الدم بائية الخلايا وتائية الخلايا	لا يوجد
المستضدات الجنينية الورمية: المستضد الجنيني البشروي CEA	القولون وأورام بشرويّة أخرى	يوجد بنسبة عالية في خلايا أمعاء الجنين، وبنسبة قليلة في النسج الطبيعية عند البالغين.
البروتين الجنيني ألفا – α fetoprotein (AFP)	سرطانة الخلية الكبدية	في كبد الجنين، قليل في الأنسجة الطبيعية عند البالغين.
مستضدات التمايز الخلوي: مستضد ابيضاض الأرومات اللمفاوية الشائع common acute lymphoblastic leukemia antigen (CALLA).	الابيضاض اللمفاوي الحاد	في إحدى زمر اللمفاويات البائية في طور النضج.
المستضد البشروي 17-1A	سرطانة القولون	الخلايا الظهارية في القولون وغيره من النسج
مستضدات التمايز المغيَّرة: المخاطين MUC-1 (mucin)	سرطانة الثدي وغيرها من السرطانات carcinomas	يتزامن ظهور بعضها على خلايا الثدي الورمية والطبيعية في الوقت نفسه. أو على الخلايا الورمية وخلايا الثدي المرضع.
مستضدات التمايز المفرطة التعبير: المستضد النوعي للموثة PSA	سرطان الموثة	بمقدار ضئيل في الموثة الطبيعية

الجدول (٢) المستضدات الورمية التي يتم تعرُّفها من قبل المناعة الخلطية (الغلوبولينات المناعية)

للخلية التي تحمل هذه الطفرة ربما لا يتم تقديمها للجهاز المناعي من قبل معقد التوافق النسجي الكبير MHC مما يحول دون رد فعل مناعي تجاهها. ومن جهةٍ أخرى قد تتمتع بعض الأورام بقدرة على القيام بانتقاء إيجابي لخلاياها المعيبة (أي التي حدث عليها نوع ما من الطفرات) بحيث لا تسمح بالبقاء إلا للخلية التي ثبَّطت الـ MHC وبالتالي لن يُصار إلى تقديمها للجهاز المناعي على أنها خلية غريبة.

كيف تواجه الخلية الورمية الجملة المناعية؟

"سُبُل الورم للتخفّي وتجنُّب الجملة المناعية":

١- آليات تتعلق بالخليّة الورمية:

أ- يمكن لمستضد الخلية الورمية أن يكون ضعيف التعبير بحيث لا يتم تمييزه بوصفه مستضداً غريباً عن الذات (سوى)، أو أن يبدو للجملة المناعية بوصفه مستضداً ذاتياً طافراً (أي خلية حدثت عليها طفرة لا تتنافى مع استمرارها والقيام بعملها فيقرر النظام المناعي بالتالي الإبقاء عليها).

ب- غياب تعبير معقد التوافق النسجي من النمط الأول خاصةً، أو من النمط الثاني كما في الميلانوما؛ مما يعوق طبعاً تعرُّف مستضد الخلية الورمية.

ج- إفراز الخلايا الورمية لمواد كابحة أو مثبطة للجملة المناعية والخلايا الفاعلة مناعياً.

د- عناد الخلية الورمية على الحل الذي تتواسط فيه المتممة.

هـ- إطلاق الخلايا الورمية لـ TGF-β1 الذي يعوق بدوره هجرة الخلايا التغصنية DC وينقص من قدرتها على النضج

بحيث تخفق في مواجهة مستضد الخلية الورمية المقدَّم من قبل الخلايا المقدِّمة للمستضدات antigen-presenting cell (APC).

و- يوجد على سطح بعض الخلايا الورمية جزيء له تعبير مشابه لأحد عوامل تفعيل موت اللمفاويات التائية ويسمى fas ligand مما يجعل هذه الخلية قادرة على الارتباط بالتائيات وقيادتها نحو الهلاك.

٢- آليات تتعلق بعيوب الجملة المناعية:

أ- عجز اللمفاويات التائية عن الارتكاس تجاه المستضدات الورمية.

ب- الإخفاق في التعامل التام والمجدي مع المستضد الورمي.

المعالجة الحيوية للسرطان:

إن فهم الجهاز المناعي عند الإنسان ومعرفة دوره في الدفاع ضد نشوء الأورام، ومعرفة ما يفعّله وما يثبّطه في هدفه للقضاء على الخلية الورمية يقود مباشرةً إلى التفكير والبحث في طرقٍ علاجية معتمدة عليه. ويمكن حالياً تقسيم هذه المعالجة **عدة أقسام كالتالي:**

أولاً- المعالجة المناعية الفاعلة:

ويقصد بها المعالجة التي تعمل على حث الجهاز المناعي للمريض المصاب بالورم (المضيف host)، ويقسم هذا النمط أيضاً إلى **شقين:**

١- المعالجة المناعية الفاعلة اللانوعية: يستخدم هنا عامل حاث للجملة المناعية على نحو لانوعي إذ يفعل على نحو عام (البلاعم والخلايا الفاتكة بطبيعتها والـ LAK أو حتى العدلات)، هذا العامل الحاث غالباً ما يكون عاملاً جرثومياً أو مركباً صنعياً ويطلق عليه اسم المساند adjuvant، ومثال هذه المساندات تُذكر ذيفانات الجراثيم سالبة الغرام، والجدر الخلوية للمتفطرات، وأحياناً قد تكون المتفطرة بأكملها عاملاً لتفعيل المناعة على نحو غير نوعي كاستخدام عصية كالمت - غيران BCG علاجاً في العديد من الأورام وعلى رأسها معالجة أورام المثانة السطحية لمنع النكس الموضعي. إن آلية عمل هذه المعالجة الفاعلة اللانوعية تعتمد على نحو رئيس على تفعيل البلاعم، التي لا تكتفي بحل الخلية الورمية مباشرةً بل تقوم بإفراز الإنترفيرون α والإنترلوكين 1 اللذين يفعّلان الخلايا التائية، وإن تفعيل هذه اللمفاويات التائية يزيد في تفعيل البلاعم وهكذا ندخل في حلقة من التفعيل المستمر لرد الفعل المناعي. تمَّ التوظيف الحقيقي لهذا النمط من المعالجة باستخدام الـ BCG دواءً مناعياً فاعلاً غير نوعي يستخدم على نحو رئيسي للحقن موضعياً في المثانة لعلاج سرطانات المثانة السطحية المستأصلة لتفادي النكس، ولا يزال متفقاً عليه بوصفه الخط العلاجي الأول في هذا الاستطباب. كما ثبت فعالية الـ BCG بالحقن الموضعي لعلاج الميلانوما الجلدية. ومن الثابت أن حقن الـ BCG سواء في المثانة أم الميلانوما يفيد موضعياً بسبب رد الفعل المناعي الموضعي الذي يثيره من دون استثارة رد فعل جهازي يمكن الاعتماد عليه.

٢- المعالجة المناعية الفاعلة النوعية: تُعد اللقاحات العلاجية هنا أساس المعالجة، ويتم تحضيرها اعتماداً على المستضدات المرافقة للورم TAA وذلك باستخدام كامل الخلية الورمية بعد تشعيعها، أو حلالة الخلايا lysates، أو تعتمد لهذا الغرض ببتيدات أو سكاريدات تركيبية تحاكي ما هي عليه في الخلية الورمية المراد تفعيل مناعة نوعية تجاهها. إن هذه المكوّنات على اختلافها قادرة على تفعيل لمفاويات تائية نوعية كالتائيات المساعدة وخلايا الذاكرة وخلايا مفعّلة أخرى نوعية لهذا المستضد الورمي. واستناداً إلى ذلك تم استحداث اللقاحات المستخدمة في مجال العلاج المناعي للأورام والتي تسمّى theracine، وذلك بأخذ المقطع الأول من كلمة علاجي والمقطع الأخير من كلمة لقاح للتفريق بينها وبين اللقاحات الوقائية المستخدمة في الوقاية من الأمراض الخمجية.

تُحضَّر هذه **اللقاحات العلاجية** إما من خلايا الورم نفسه المراد علاجه (مواد أولية ذاتيّة المنشأ) أو من سلالة خلوية ثانية لكنها تحمل مستضدات ورمية مماثلة لتلك التي يحملها الورم المراد علاجه (مواد أولية غيرية). للمعالجة بالتلقيح ميزة التعميم التي لا توجد في أنماط المعالجة المناعية الأخرى، إذ إن خلايا الذّاكرة T التي تعرّفت المستضد تقوم بنقل هذه المعرفة وتعميمها مما يحشد أعداداً أكبر من الخلايا في مواجهة الورم من جهة، كما يعطي لهذا العمل صفة التسلسل والاستمرارية والتأثير المديد الذي يتجاوز زمن حقن اللقاح من جهة ثانية. وقد اتضح أن الاستجابة المناعية ضد الورم اعتماداً على هذا النمط من العلاج تكون متواسطة بالخلايا T. وقد استخدمَ العلاج المناعي الفاعل النوعي (اللقاح) على نحو واسع وناجح حتى الآن في علاج الميلانوما. ولا بدَّ هنا من التفصيل في كلا نوعي اللقاحات العلاجية:

أ- اللقاحات الذاتية والمضادة للنمط الذاتيidiotype:

بينت الممارسة السريرية في المصابين بالميلانوما الجلدية

الانتقالية أن اللقاح الذاتي لم يستحث الجملة المناعية للحدود المأمولة علاجياً: لذلك واعتماداً على الدراسات العديدة التي أكدت أن الفيروسات وبالتالي الأورام الناجمة عنها هي الأكثر قدرة على استثارة رد فعل مناعي خلطي أو خلوي أو كليهما معاً تجاه مستضداتها مقارنةً بالأورام ذات المنشأ غير الفيروسي، تم تغيير اتجاه الدراسات نحو إيجاد خلايا ورمية مهجّنة فيروسياً virally transformed tumor cells، مما حسّن نسبة الاستجابة إلى ٥٠٪ غير أن هذه التجارب ما تزال في مراحلها الأولى.

ب- اللقاحات الغيرية (الخيفية) allogeneic vaccines:

قام بيسترين Bystryn وزملاؤه في البدء بتحضير لقاح غيري لعلاج الميلانوما باستخلاص المستضدات اللازمة للقاح من مزرعة ميلانوما غيرية ووصلوا إلى استجابة مُرضية في ١٣ مريضاً خضعوا للتجربة بعد استئصال الورم الأولي مع بقيا طويلة الأمد نسبياً عند واحد من هؤلاء المرضى، مما شجع فيما بعد استكمال التجارب في هذا المجال ودمج اللقاح الغيري بمساند الـ detox وهو ذيفان مأخوذ من جرثومة السالمونيلا (detoxified endo toxin)، وأظهرت النتائج ازدياداً ملحوظاً في طلائع الـ CTL عند٥٠٪ من المرضى مع هوادة جزئية وهوادة تامة ملحوظين وبدء تراجع الورم بعد أوّل حقنة للقاح، وبعد مرور أكثر من ٨ سنوات بقيت هوادة تامة عند ٥ مرضى وهوادة جزئية عند ١٥ مريضاً، كما أن البقيا لديهم منذ بدء المعالجة باللقاح حتى الوفاة كانت أفضل بكثير ممن لم يتلقوا هذا النمط من العلاج. ليس من الضروري في مثل هذا النوع من العلاج الوصول إلى استجابة تامة لتتحسن البقيا عند المريض إذ يمكن للمريض العيش مع ورم مستقر أو يتطور تطوراً بطيئاً من دون حدوث نقائل بعيدة، في حين لا يمكن تحسين البقيا بالمعالجة الكيميائية من دون تحقيق هوادة تامة للمرض.

إضافةً إلى التجارب التي تمّت على اللقاحات لعلاج الميلانوما الانتقالية دخلت التجارب أيضاً مجال العلاج المتمم (أي بعد استئصال الميلانوما الجراحي) وذلك بهدف القضاء على البقايا الورمية المجهرية لمنع النكس وتحسين فترة البقيا الإجمالية أو البقيا الحرة أو كليهما معاً، وكانت هذه التجارب واعدة للميلانوما ولاسيما بإضافة الغنغليوزيدات gangliosides مثل GM2 وGD2 إلى المساند BCG adjuvant إذ لوحظ ازدياد رد الفعل المناعي الآني بزيادة أضداد الـ IgM والمتأخر بزيادة أضداد الـ IgG مما تكون معه فرصة القضاء على البقايا الورمية المجهرية أكبر ويكون معه تحقيق السيطرة على الورم أفضل. وامتدت طريقة المعالجة هذه ليكون لها شأن في العلاج المتمم لأورام القولون المستأصلة حيث استخدم الـ BCG مع محضر لقاح غيري لسرطان القولون وكانت البداية واعدة أيضاً.

ثانياً- المعالجة المناعية المنفعلة:

ويقصد بها نقل عوامل مضادة للورم منتقاة إلى المضيف. ويأتي تحت هذا النمط الأضداد وحيدة النسيلة monoclonal antibodies (mAbs) التي تعطى وحدها، أو مدمجةً بأحد السموم الخلوية كالبروتين الأبيض ricin أو بعض الأدوية الكيميائية، أو مستخلصات جرثومية، أو العناصر المشعة كالـ I131 مثلاً. لقد طوَّر كوهلر وملستين بالبداية الطريقة الممكنة لتحضير الأضداد وحيدة النسيلة النوعية من منشأ فأري غير أن المشكلة كانت في رد الفعل المناعي الذي ستثيره هذه الأضداد عند الإنسان لأنها من منشأ فأري، ولكن أمكن التوصل فيما بعد إلى تحضير أضداد وحيدة النسيلة خَيمَريَّة مأشوبة recombinant- chimeric- monoclonal- antibodies يكون فيها الجزء المتحوّل من الغلوبولين المناعي وحيد النسيلة من منشأ فأري في حين يكون الجزء الثابت من منشأ بشري.

نظرياً ليس ممكناً لأي خلية غير الخلية الورمية أن تتأثر بهذه الأضداد لأنها نوعية تجاه الخلية الورمية بعينها إلا أن العديد من القيود ظهرت عملياً أمام فعالية هذه الزمرة من العلاجات المناعية. ومن جهة ثانية فإن اقتران الأضداد وحيدة النسيلة ببعض المواد السامة للخلية الورمية أو بعض النظائر المشعة يزيد قطعاً من فعاليتها ويفتح أفقاً علاجياً أرحب.

ضمن هذه المعطيات ومع هذه التحديات هناك جهود لتطوير الأضداد وحيدة النسيلة التي أصبح العديد منها قيد الاستخدام في العديد من الأورام كالـ trastuzumab في سرطان الثدي إيجابي الـ HER-2، والـ cetuximab الذي يستهدف مستقبل عامل النمو للخلايا البشروية epidermal growth factor receptor (EGFR) في سرطان القولون والـ rituximab الذي يستهدف الـ CD20 على سطح اللمفاويات البائية في اللمفومات إيجابية الـ CD20، ويذكر أيضاً الـ ibritumomab tiuxetan وهو أحد الأضداد وحيدة النسيلة مُدمَجاً بالـ yttrium-90 وهو عنصر مشع كمثال على دمج الأضداد وحيدة النسيلة، ولهذا الدواء استطبابه في اللمفوما إيجابية الـ CD20 من النمط الجرابي حين يحدث النكس بعد أن يكون المريض قد عولج بالـ rituximab، وغيرها.

ثالثاً- المعالجة المناعية بالتبني adoptive immunotherapy:

ويقصد بها معاملة الخلايا المناعية المفعَّلة بسبب نشوء الورم مع أحد العوامل المفعّلة لهذه الخلايا (ويأتي على رأس هذه العوامل الإنترلوكين٢) مما يزيد قدرتها المضادة للورم، وقد سبق استخدام الإنترلوكين IL-2 بالحقن المباشر للمريض مما يؤدي إلى زيادة رد الفعل المناعي تجاه الورم. **والإنترلوكين** هو لمفوكين تنتجه اللمفاويات التائية المفعّلة، وقد تم عزل الجين المسؤول عنه الذي يتوضع على الصبغي رقم ٤. وأصبح من الممكن إنتاجه فيما بعد اعتماداً على هذا الجين باستخدام جراثيم الإشريكية القولونية E-coli وهو يتمتع بكامل الفاعلية الحيوية لـ IL-2 الإنساني.

وقد بدأ روزنبرغ وزملاؤه الدراسة في هذا المجال فقاموا بحقن الإنترلوكين 2 ثلاث مرات يومياً لحيوانات التجربة ثم عملوا على فصد الـ LAK بعد ذلك وتأكدوا من فاعليته في هذا المجال، ثم تبع ذلك عدة دراسات من قبل مجموعات بحث متفرقة أثبتت فاعلية هذه الطريقة في العلاج المناعي في كلٍ من سرطان الخلية الكلوية والميلانوما، وتمت الموافقة رسمياً عام ١٩٩٢م على استعمال الإنترلوكين لمعالجة سرطان الخلية الكلوية، ووفق بعد ذلك على استعماله لعلاج الميلانوما.

أما **المعالجة المناعية بالتبني** فقد انصبّ الاهتمام فيها على اللمفاويات المرتشحة بالورم tumor-infiltrating-lymphocyte (TIL) التي تتكون عادةً من البلاعم واللمفاويات التائية ويمكن أخذها بوساطة خزعة من الورم ثم زرعها لزيادة عددها ثمَّ إعادة حقنها للمريض الذي أخذت منه. هذه الأبحاث ماتزال في مهدها وتواجه عوائق متعددة.

رابعاً- المعالجة المناعية الترميمية restorative immunotherapy: أي تعزيز ودعم رد الفعل المناعي الضعيف أو المضَعَف عند المريض. ويتم ذلك بتثبيط البلاعم المثبطة لعمل الجملة المناعية بإعطاء مثبطات البروستاغلاندين أو السيميتيدين، أو كبح عمل اللمفاويات التائية المثبِّطة بإعطاء السيكلوفوسفاميد بجرعات قليلة. ومن جهةٍ أخرى يمكن حث طلائع اللمفاويات في غدة التوتة الناضجة بإعطاء الـ ليفاميسول. غالباً ما تكون المشكلة في نقص الكفاءة المناعية وجود عوامل مثبِّطة لعملها وليس نقصها العددي، وقد تأكد دور البلاعم واللمفاويات التائية الكابح لعمل الجملة المناعية، إذ تقوم البلاعم بدورها المثبط على الأقل من خلال البروستاغلاندين E2 مما يجعل لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية فعلاً كابحاً لعمل البلاعم المثبط للجملة المناعية، وهذا ما يفسر- على الأقل من جهةٍ ما- نقص حدوث سرطان القولون عند من يعالجون فترة طويلة بمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية بسبب أحد الأمراض الالتهابية المزمنة. كما أن لمضادات الهيستامين مثل السيميتيدين والرانيتيدين والفاموتيدين دوراً معدلاً للاستجابة المناعية إذ تعمل على تثبيط اللمفاويات التائية الكابحة، وتزيد من إفراز الأنترلوكين ٢، وتزيد من فعالية اللمفاويات التائية السامة للخلية CTL والخلايا الفاتكة بطبيعتها NK.

من جهةٍ ثانية يتبين أن للأدوية الكيميائية بجرعاتها الصغيرة غير العلاجية شأناً في تعزيز المناعة الخلوية وقد ثبت ذلك على حيوانات التجربة وبمرحلة لاحقة عند الإنسان باستخدام الـ cyclophosphamide؛ إذ إن هذا الدواء بجرعاته دون العلاجية يؤدي إلى إنقاص الوسائط المنحلة الكابحة للجملة المناعية كالبروتين الارتكاسي C-reactive-protein كما ينقص العدد المطلق للمفاويات التائية الكابحة، غير أن هذه الأدوية وحدها بهذه الجرعات لا يمكن أن تكون فعَّالة تجاه السرطان ولكنها تصبح قادرة على تحقيق استجابة جيدة إذا ما أشركت مع معدّل مناعي آخر كإشراك السيكلوفوسفاميد مع الأنترلوكين ٢ في علاج بعض أنماط اللمفوما التائية مثلاً.

خامساً- المعالجة المناعية بتعديل قدرة الخلية الورمية المبّدلة للجهاز المناعي cytomodulatory:

يتم العمل هنا على زيادة تعبير مستضد الخلية الورمية ووضوحه، ومستضدات معقد التوافق النسجي على سطح الخلية الورمية مما يجعلها أكثر قابلية للكشف والتعرُّف من قبل خلايا الجملة المناعية المفعّلة وعلى رأسها اللمفاويات التائية السامة للخلية. ويعد الأنترفيرون α و γ والعامل منخّر الأورام tumor necrosis factor (TNF-α) من بين السيتوكينات القادرة على القيام بهذا الفعل. كشفت الأنترفيرونات بدايةً من خلال خصائصها المضادة للفيروسات وعُرف أنها بروتينات ذات وزن جزيئي منخفض وأن الأنترفيرون α تنتجه الكريات البيض، والأنترفيرون β تنتجه الأرومات الليفية fibroblast، والأنترفيرون γ تنتجه اللمفاويات التائية. لهذه السيتوكينات شأن في زيادة فعالية الخلايا الفاتكة بطبيعتها NK، ولها فعالية مضادة لتكوين الأوعية الورمية، ومضادة لتكاثر الخلايا الورمية، ولها أيضاً شأن في حث الخلايا الورمية على التمايز أي دفعها لتصبح أكثر وضوحاً للجهاز المناعي وبالتالي ستكون مستضداتها

أكثر إثارة للجملة المناعية. كما أن للأنترفيرونات شأناً في زيادة تعبير بعض المستضدات الورمية مثل الـ CEA، CA125 TAG-72 في بعض السلالات الورمية. دفعت هذه المعطيات إلى استخدام الأنترفيرونات في علاج السرطان مضافةً إلى أدوية مناعية تفعّل الجملة المناعية، وهكذا أخذت مكانها في علاج ابيضاض الدم ذي الخلايا المشعَّرة HCL، واللمفومات منخفضة الدرجة وابيضاض الدم النقوي المزمن CML والورم النقوي العديد MM، في حين كانت الأورام الصلبة أكثر مقاومةً لمثل هذا النمط من العلاج. ولكن متابعة الأبحاث في هذا المجال أظهرت نسبة استجابة جيدة في المصابين بالميلانوما تم إعطاؤهم الأنترفيرون ألفا بعد إخفاق العلاج باللقاح عندهم، وحين أعطيت هذه العينة الأنترفيرون حسَّن من تعبير المستضدات الورمية وجزيئات الـMHC مما أعاد للـ CTL فعلها المناعي الذي أدته فوصلت إلى النتيجة المرجوَّة من اللقاح. كما ثبت دور الأنترفيرون أيضاً في علاج سرطان الخلية الكلوية.

المعالجة المناعية المشارَكة combination immunotherapy: قد يكون من المبكر الحديث فيما إذا كان الأفضل إعطاء المعالجة المناعية مشاركةً أو إعطاء كل دواءٍ على حدة، غير أن العديد من المعطيات الآتية من بعض التجارب تدعم ولو على نحو غير مباشر فكرة المشاركة. فقد وُجد أن إعطاء جرعة كيميائية صغيرة من السيكلوفوسفاميد مع الأنترلوكين ٢ للمصابات بسرطان الثدي المعالجات سابقاً معالجة كيميائيةً يؤدي إلى الاستجابة. كما أن استخدام الأنترفيرون ألفا مع الأنترلوكين ٢ حقناً وريدياً كان فعله مميزاً في علاج الميلانوما، وقد اعتمد العلاج الأول للميلانوما غير أن صعوبة التطبيق والآثار الجانبية حصرت فيما بعد استخدامه. كما استخدمت دراسات أخرى الأنترلوكين٢ مع الـLAK والأنترفيرون ،مع جرعة معدَّلة للاستجابة المناعية من السيكلوفوسفاميد والدوكسوروبيسين (أي بجرعة أقل من الجرعة العلاجية). ومن الثابت أيضاً أن إعطاء بعض الأدوية الكيميائية كالـ (cyclophosphamide، doxorubicin، mitomycin-C، cisplatin) تزيد من رد الفعل المناعي. إذاً من كل ما سبق تتضح صحة التفكير بالمشاركة بين المعالجات المناعية مع توقع الميِّزات التالية - على الأقل من الناحية النظرية - لهذه المشاركة:

١- إمكان الوصول إلى فعالية إضافية أو متضافرة لمشاركة أدوية مناعية ذات آليات عمل مختلفة.

٢- إمكان تخفيض الجرعة حين إعطاء الأدوية مشاركةً.

٣- إن إعطاء هذه الأدوية معاً أو على نحو متلاحق قد يخلق المناخ الأمثل للقضاء على الخلية الورمية، إذ إن تحرير شلال من السيتوكينات بفعل العلاج المشارك سيؤدي إلى حشد الخلايا المقتدرة مناعياً في مكان الورم مما يزيد الفعالية.

من جهةٍ ثانية هناك العديد من المقوِّمات - على الأقل من الناحية النظرية أيضاً- للمشاركة مع الأدوية الكيميائية التقليدية وهي:

١- تؤدي المعالجة الكيميائية السامة للخلية إلى تقليص العدد المطلق للخلايا الورمية (أي أهداف المعالجة المناعية) التي سيتوجب على المعالجة المناعية مواجهتها مما يسهِّل عليها المهمة.

٢- أكدت نتائج الأبحاث في الزجاج أن حدوث عناد على المعالجة الكيميائية لا يمنع من حل الخلية الورمية من قبل الدواء المناعي، أي إنه لا يوجد تصالب في المقاومة بين نمطي العلاج.

٣- المعالجة الكيميائية هي معالجة سامة للنقي والجهاز اللمفاوي، وإن عملية إعادة التجديد الحادثة بعد إعطائها تعطي للمعالجة المناعية متسعاً في المكان والزمان لإنتاج خلايا مقتدرة مناعياً بفعل السيتوكينات.

٤- إن غياب تثبيط النقي حين استعمال العلاجات المناعية يجعل هذه المشاركة أكثر إمكانية وأكثر تحمُّلاً.

٥- إن تخرُّب الغشاء الخلوي للخلية الورمية التالي للمعالجة الكيميائية يجعل الخلية أسهل منالاً ليتم حلها من قبل العلاج المناعي.

٦- إن إعطاء المعالجة الكيميائية بجرعات عالية يبقي على الخلايا الأرومية بحيث تكون قابلة للتفعيل بالأنترلوكين ٢ حتى الحصول على الخلايا الفاتكة المفعَّلة باللمفوكين أو اللمفاويات المرتشحة بالورم.

مما يعني أنه من الممكن للمعالجة المناعية أن تطبق بعد المعالجة الكيميائية أو أن يتم إعطاؤهما دورياً على نحو متلاحق. وقد ثبتت فعالية ذلك في علاج الميلانوما. غير أنه لا تزال هناك حاجة إلى العديد من الدراسات السريرية والسريرية المقارنة لمعرفة مقدار الفائدة التي ستضيفها مثل هذه المشاركات على الاستخدام المنفرد لكلٍ على حدة وعلى البرامج (البروتوكولات) العلاجية الثابت فعاليتها بالدراسات العلمية السابقة.

العوامل المنبهة للمستعمرات colony-stimulating factors: أثبتت الأبحاث في الزجاج على كلا نوعي هذه الزمرة من

عوامل النمو (العامل المنبه لمستعمرات المحببات granulocyte-colony-stimulating factor (G-CSF) والعامل المنبه لمستعمرات المحببات والبلاعم granulocyte-macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) أنهما قد يتوسطان عملية حل الخلايا الورمية من خلال توليد بلاعم ومعتدلات مبيدة للأورام. وقد أثبت دورها في معالجة حالات تثبيط النقي التالي للمعالجات الكيميائية ولاسيما على نحو وقائي، كما أن لها شأناً مهماً في التحضير لعمليات زرع النقي للعمل على زيادة الخلايا الأرومية في الدم المحيطي بحيث يصبح قطفها في زمان محدد ذا قيمة علاجية مهمة. وأظهرت الدراسات على الفئران مؤخراً أن إقحام جين خاص على العامل المنبه لمستعمرة المحببات والبلاعم يؤدي إلى تضخيم رد الفعل المناعي إذ يزيد جذب الخلية الورمية للبلاعم ويزداد حثها على إطلاق السيتوكينات، مما يؤدي إلى التفكير بأنه قد يكون لهذا العامل فعل معزز للُقاحات العلاجية في الأورام إذا ما تمت المشاركة بين الاثنين، غير أن هذا الأمر يحتاج إلى مزيد من الأبحاث والدراسات.

الخلاصة:

١- مع أن هذا الحقل من العلوم الحيوية لايزال في مهده غير أن بشائره جيدة، إذ تمكنت أدويته وعلى نحو واضح من إطالة أمد الحياة عند المرضى الذين استجابوا حتى في المراحل الانتقالية للمرض ومن دون أن تستأصل الانتقالات، وقد كان ذلك واضحاً في الميلانوما الانتقالية بعد معالجتها باللقاح أو الأنترلوكين٢ والأنترفيرون α مقارنةً بمن تلقوا المعالجة الكيميائية.

٢- من الملاحظ طبعاً أنه يكفي للمعالجة الحيوية أن تحقق استقرار الورم ومنع تطوره (أو نشوء انتقالات أخرى) حتى تُتابع المعالجة بها والقول إن المريض قد استجاب، والأمل جيد في أن يبقى الورم مدة على هذه المعالجة في حالة استقرار قبل أن يعاود التطور أو تتظاهر تأثيرات جانبية توجب إيقاف الدواء، في حين أنه لا بدَّ للمعالجة الكيميائية أن تُحدث استجابة تامة كي يؤمل بتحسن البقيا. وقد اعتُمد عموماً على أن استقرار المرض مدة ثلاثة أشهر يسوغ متابعة المعالجة الحيوية حتى عودة تطوره أو ظهور تأثيرات جانبية توجب إيقافه، في حين أن استمرار الهوادة مدة تتجاوز ستة أشهر أو تراجع حجم الورم تراجعاً كبيراً علامة منبئة بتحسن البقيا الإجمالية للمريض.

٣- تعد التأثيرات الجانبية للأدوية الحيوية (إذا ما استثني الأنترلوكين٢ الذي قد يكون صعب التحمل أحياناً) أكثر تحملاً مقارنةً بتأثيرات الأدوية الكيميائية الجانبية.

٤- يتميز هذا النمط من العلاج بأن جرعاته العلاجية تكون أقل بكثير من الجرعة القصوى الممكن للإنسان تحملها مما يختلف وطبيعة الأدوية الكيميائية. كما أنه يعف عن الخلايا السليمة ويهاجم الهدف المقصود على نحوٍ مباشر أو غير مباشر من خلال تفعيل التائيات السامة والمساندة والخلايا الفاتكة بطبيعتها، والخلايا المتغصنة وتكوين الأضداد الخاصة بالمستضد الورمي بحيث تهاجم هذه الخلايا خلايا الورم الأصلي من جهة، وخلاياه الانتقالية لمنع انزراعها في المكان الذي تقصده من جهة ثانية، وإضافةً إلى ذلك يترك هذا النمط من العلاج حين نجاحه ذاكرة مناعية كفيلة بمواجهة أي محاولة نكس فيما بعد.

٥- لا يوجد مقاومة متصالبة بين المعالجة الحيوية والمعالجة الكيميائية، لذلك يمكن للأورام المعنِّدة على العلاج الكيميائي كسرطان الخلية الكلوية والميلانوما أن تعالج حيوياً كما يمكن للسرطانات الحساسة للعلاج الكيميائي كسرطان الثدي على سبيل المثال أن تعالج حيوياً عند تعنيدها على العلاج الكيميائي.

٦- تحتاج المعالجة الحيوية إلى مدة قد تصل حتى ستة أشهر للوصول إلى ذروة تأثيرها مما يتيح الفرصة للتفكير بإعطاء المعالجة الكيميائية أولاً للسيطرة على أعراض الورم ثم الشروع بالمعالجة الحيوية، غير أنه لا يمكن الحكم بإخفاق هذه المعالجة حتى ظهور علامات صريحة تشير إلى عودة تطوُّر الورم. على أي حال وكما هو متفق عليه في التجارب السريرية بالنسبة إلى الأدوية الحيوية لا يجوز البدء بالمشاركة قبل أن يثبت الدواء الجديد بمفرده فعاليته وسلامة استخدامه. يمكن القول إن قسماً من المعالجات الحيوية قد اجتاز هذه المرحلة ليبدأ بالمشاركات الدوائية مع أدوية كيميائية سواء بالتشارك معاً أم بالتعاقب في خطة معالجة المرضى والنتائج رهينة الزمن.

المعالجة الجينية للأورام

ماهر سلمون

المعالجة الجينية **gene therapy** طريقة جديدة في علاج الأمراض يتم فيها استعمال الجينات التي تعبر عن بروتينات معينة؛ أو تتدخل في إنتاج البروتينات الضرورية للخلية في علاج أمراض مختلفة.

تهدف المعالجة الجينية إلى استبدال الجينات المعطوبة بجينات جديدة توفر وظيفة جينية طبيعية. لكن يعتقد خطأً أنها تهدف إلى تصحيح الأمراض الوراثية المندلية الموروثة بشكل جسمي مقهور autosomal recessive mendelian disorders، فهي على العكس من ذلك تطبق حالياً في علاج الكثير من الاضطرابات المكتسبة كالسرطانات والأخماج والاضطرابات التنكسية.

من المقبول والمفهوم حالياً تدخل الخلل الجيني في إمراضية الأورام، ولذلك تطورت حديثاً تقنيات نقل الجينات إلى الخلايا. قد يحدث السرطان بسبب أذية في الـ DNA إما عن طريق المواد المسرطنة وإما على نحو تلقائي في أثناء عمليات انتساخ الـ DNA المتكررة. إن عدم القدرة على إصلاح الأخطاء في عملية انتساخ الـ DNA بسبب خلل في جينات الإصلاح أو انعدام وظيفة الجينات التي تسيطر على نقاط التحقق في الدورة الخلوية؛ كل ذلك يعطي الخلايا فرصة للنمو والانقسام. إن الجينات الطافرة الآنفة الذكر التي تسيطر على عملية إصلاح الـ DNA ونقاط التحقق في الدورة الخلوية تعد أهدافاً منطقية للمعالجة الجينية، ومن هنا يأتي دور الفهم العميق لبيولوجيا الأورام في فهم أعمق للمعالجة الجينية.

تقنيات نقل الجينات:

يعتمد نجاح المعالجة الجينية على مدى فعالية نقل الجينات إلى الخلايا. يتم انتساخ الجينات مخبرياً ومن ثم وضعها في ناقل vector يقوم بدخول الخلية. ويعتمد نجاح المعالجة الجينية على اختيار الناقل المثالي الذي يتميز بقدرته على حمل الـ DNA وحمايته في أثناء عبوره جدار الخلية حتى يتم تسليم الجينات المنقولة إلى النواة، إضافة إلى قدرته على السيطرة على التعبير الجيني وانقاص السمية بتسليم الجينات إلى خلايا بعينها.

إما أن تتم المعالجة الجينية خارج الجسم exvivo بأخذ خلايا من الجسم ومعاملتها مخبرياً بنقل الجينات السليمة إليها واستبدالها بالجينات الطافرة ومن ثم نقل هذه الخلايا مرة أخرى إلى الجسم. وإما أن تتم المعالجة الجينية داخل الجسم invivo بوضع الجينات في نواقل وحقنها في الجسم لتصل إلى الخلايا الهدف.

الوسائل الكيميائية والفيزيائية في نقل الجينات:

تم في السنوات القليلة الماضية تطوير العديد من الوسائل الفيزيائية والكيميائية الهادفة إلى نقل الجينات إلى الخلايا الهدف. من الوسائل الفيزيائية حقن الـ DNA في الخلية مباشرة إضافة إلى النقل الكهربائي لكنه باهظ التكاليف. أما الوسائل الكيميائية فتشمل الترسيب بالفوسفات والكلسيوم، فحالما تترسب الـ DNA التي يتم ابتلاعها من قبل الخلية تقوم بالارتباط بالجزيئات الموجبة الشحنة مثل DEAE-Dextran التي ترتبط بالجزيئات سلبية الشحنة للغشاء الخلوي وهكذا تدخل الـ DNA المطلوبة داخل الخلية.

النواقل الفيروسية للمعالجة الجينية:

يبدو أن أفضل الوسائل المعروفة حتى الآن في نقل الجينات هي النواقل الفيروسية؛ إذ تستطيع الفيروسات دخول الخلية واستخدام آلياتها من أجل اصطناع البروتينات الفيروسية الخاصة بها. من أهم الفيروسات المستعملة في نقل الجينات، الفيروسات الغدية adenovirus والفيروسات القهقرية.

والفيروسات المستعملة في عملية نقل الجينات تكون مضعفة كي لا تكون قادرة على الانتساخ.

الفيروسات القهقرية retroviruses: هي فيروسات RNA تتكامل مادتها الوراثية مع المادة الجينية DNA للخلايا الهدف ثم يحصل انتساخ المادة التي تم إدخالها إلى نسخ متعددة يتم تحررها بشكل جزيئات صغيرة إلى خارج الخلية. من أهم الفيروسات القهقرية المستخدمة في المعالجة الجينية فيروس «مولوني» المسبب للابيضاض عند الفئران الذي يجعله غير قادر على الانتساخ باستبدال المادة الجينية المطلوب نقلها إلى داخل الخلية ومن ثم انتساخها بجيناته البنيوية gag,pol and env. بإمكان الفيروسات القهقرية أن تخمج الخلايا التي تنقسم لذلك تستطيع إقحام الجينات العلاجية في المادة الجينية في الخلايا الهدف، والفيروسات القهقرية قادرة على خمج الأرومات الليفية والخلايا البشروية والخلايا الكبدية.

الفيروسات الغدية adenoviruses: هي من أهم فيروسات الـ DNA التي تصيب بشرة الطرق التنفسية العلوية لكنها

غير قادرة على جعل الجينات المنقولة تتكامل مع المادة الجينية في الخلايا الهدف. يتم إضعاف الفيروسات الغدية وجعلها غير قادرة على الانتساخ وذلك بإزالة جيناتها المنظمة وهي E1A،E1B. ومع أهمية الفيروسات الغدية في المعالجة الجينية بيد أن لها العديد من المساوئ مثل الاستمناع immunogenicity مما يسبب نقص الفعالية بعد العلاجات المتكررة.

الفيروسات البطيئة lentiviruses: هي من فيروسات الـ RNA تتميز بقدرتها على خمج الخلايا وتكاملها الثابت مع المادة الجينية للخلية الهدف غير المنقسمة. ولكي تستخدم هذه الفيروسات كنواقل جينية يتم تفكيك مادتها الوراثية إلى ثلاثة بلاسميدات plasmids وإحداث طفرات بداخلها بصورة تفقد معها قدرتها الإمراضية فيما إذا اجتمعت من جديد.

الـ DNA العاري (naked DNA): يمكن استعمال الـ DNA العاري بشكل عدة نوكليوتيدات أو بشكل بلاسميدات plasmids في تعديل التعبير الجيني الداخلي أو في التعبير عن جين جديد. إن قليلات النوكليوتيد oligonucleotides هي جزيئات مؤلفة من نوكليوتيدات متعددة ما بين ١٥-٢٠ نوكليوتيداً قد تكون من RNA أو من DNA أو من كليهما بحيث يمكن أن تعطى وريدياً كما حدث في العديد من التجارب السريرية الورمية على أمل أن تدخل هذه الجينات الخلايا الورمية وتصلح خللاً ما في مادتها الجينية، يمكن استخدام قليلات النوكليوتيد المعاكسة للمعنى antisense oligonucleotides بفعالية كبيرة في تعطيل عمل الـ RNA الرسول لجينات مختلفة مثل الجينات الورمية وجينات عوامل النمو وجينات عوامل الالتصاق، ويمكن لذلك من الناحية العملية استهداف الجين الورمي myb-C أو الجين المدمج bcr-abl.

من التطبيقات الأخرى المهمة للـ DNA العاري استخدامه في اللقاحات الورمية أو المعالجات المناعية؛ إذ يتم تحميل الـ DNA المطلوب انتساخه على بلاسميد (وهو جزيء مؤلف من شريط مضاعف من الـ DNA يوجد بشكل طبيعي في الكثير من البكتيريا)، وهو من النواقل المهمة التي يسهل استخدامها في تحميل الجين المراد وتنقيته بالشكل المناسب. من سيئات البلاسميدات صغرها فلا يمكن تحميل الجينات الكبيرة عليها إضافة إلى حساسيتها أو هشاشتها وتعرضها لذلك للأذية في أثناء نقلها الجين المطلوب إلى داخل الخلية.

طرائق (استراتيجيات) المعالجة الجينية في الأورام:

يعد السرطان من الأمراض الجينية التي تحدث نتيجة سلسلة من الاضطرابات الجينية التي تنال الجينات الورمية oncogenes إضافة إلى الجينات الكابحة للأورام من دون أن نغفل دور بعض الخلايا التي لها شأن في الرقابة المناعية والتي تعد مسؤولة عن إزالة الخلايا الشاذة من الجسم. وبما أن الأذرع الثلاثة الرئيسية في معالجة الأورام - وهي المعالجة الجراحية والمعالجة الكيميائية والمعالجة الشعاعية - تعد غير كافية في القضاء على السرطان، من هنا تظهر المعالجة الجينية ذراعاً رابعة تسهم في إتمام المعالجات السابقة.

قد تزيد بعض الجينات من حساسية الخلية للمعالجة الشعاعية والكيميائية فيمكن استخدامها لزيادة فعالية المعالجة، كما يمكن استخدامها من أجل إنقاص حجم الورم وجعله قابلاً للاستئصال الجراحي فيما بعد، وفيما يلي **بعض التجارب السريرية التي استخدمت فيها المعالجة الجينية في علاج الأورام:**

١- استهداف البنى الجينية داخل الخلية: وهي من الطرق المثيرة للاهتمام يتم فيها إيصال مادة جينية إلى داخل الخلية تؤثر فيها تأثيراً معاكساً للمعنى antisense حيث تقوم بالارتباط الهجين بالتسلسل النوكليوتيدي المقابل لها على الـ mRNA الرسول فتقوم بتعطيله. وتتألف هذه المادة الجينية من قليلات النوكليوتيد منقوصة الأكسجين ODNs (oligodeoxynucleotides) التي تحقن مباشرة في جسم الإنسان. لكن من سيئاتها قابليتها للتحطم بإنزيم النوكلياز في الدم، ومن أجل التغلب على هذه الظاهرة يتم تغيير الجسور الأكسيجينية الموجودة في الـ ODNs بذرات من الكبريت مما يجعلها أكثر ثباتاً ويكون تأثير النوكلياز فيها معدوماً؛ إضافة إلى زيادة انحلالها بالماء ورخص تكلفة اصطناعها. يمكن تحميل هذه القطع الجينية أيضاً على بلاسميدات وإدخالها في الخلية. من الممكن بالهندسة الوراثية اصطناع RNA وDNA تحوي قدرة شاطرة مثل الريبونوكلياز ribonuclease H وهو إنزيم قادر على شطر كل من مركبات الـ RNA وDNA على حد سواء.

يمكن استخدام ODNs معاكسات المعنى من أجل كبح تعبير بعض الجينات المتدخلة في الأورام البشرية مثل k-Ras،c-myc،bcr-abl، bcl-2. وقد أظهرت الدراسات السريرية في الطورين I وII فعالية جيدة من خلال استخدام معاكسات المعنى لـ bcl-2 في الأورام الميلانينية الانتقالية وكانت التجارب مشجعة عند ٦ من أصل ١٤ مريضاً شملتهم التجارب.

٢- التبديل المناعي بوساطة المعالجة الجينية: يتميز المصابون بالأورام بنقص رد الفعل المناعي بسبب تعطل آلية مهاجمة الخلايا الورمية من قبل الخلايا اللمفاوية السامة

CD8، لذلك فإنه من الممكن استخدام المعالجة الجينية في تحفيز رد الفعل المناعي آنف الذكر. وبذلك يمكن تقديم الجينات المطلوبة خارج الجسم بإدخالها في الخلايا الورمية عن طريق النواقل الخلوية كالبلاسميدات أو الفيروسات، أو بإدخال الجينات المذكورة في الخلايا التي تقوم بالفعل المناعي كاللمفاويات التائية أو في داخل الخلايا المتغصنة المقدمة للمستضدات.

ما سبق يقود إلى فكرة الوصول إلى لقاحات جينية مثل صنع لقاح يحوي جينات السيتوكينات أو حتى عوامل النمو.

جينات السيتوكينات cytokine genes:

تتكون السيتوكينات من عديدات الببتيد التي تسهم بفعالية في المناعة والالتهاب على حد سواء لذلك استخدمت في المعالجة الجينية.تقوم الخلايا الورمية، المعدلة وراثياً - إدخال جينات السيتوكينات إليها - باستدعاء الخلايا المسؤولة عن الالتهاب إلى مكان وجود الخلايا الورمية بإفراز العديد من السيتوكينات وبالتالي إبطال نمو الخلايا الورمية. كل ذلك يجب أن يترافق وتقديم الخلايا الورمية للمستضدات الخاصة بها ما يساعد الخلايا المناعية على معرفتها ثم مهاجمتها وقتلها ثم بلعمتها.

درس في بعض الأورام إعطاء السيتوكينات إضافة إلى الانتيرلوكين-٢ (IL-2) مما يسهم في تحريض المناعة عند المرضى ويؤدي إلى تراجع حجم الأورام المدروسة.

كما أظهرت الدراسات إمكان استحصال الخلايا اللمفاوية المرتشحة بالنسيج الورمي وبالتالي إنمائها في الزجاج بوجود IL-2 ثم إعادتها إلى النسيج الورمي لتسهم في تنشيط المناعة الخلوية ومهاجمة الخلايا الورمية بدورها. وعدا ذلك يمكن تنشيط الخلايا اللمفاوية المرتشحة داخل النسيج الورمي - معاملتها خارج الجسم في الزجاج in vitro - بإدخال جينات إضافية إليها مثل جين عامل النخر الورمي TNF-α مما يكسب الخلايا المناعية الفعالة مزيداً من الوظائف.

نُقلت في العديد من الدراسات جينات السيتوكينات إلى الخلايا المقدمة للمستضد APC antigen presenting cells وذلك لتنشيط فعلها المناعي المضاد للأورام. تعد الخلايا المتغصنة من الخلايا المقدمة للمستضد القادرة على تهيئة الخلايا اللمفاوية التائية العبيطة naive T lymphocyte والتحكم بالتوازن بين التحمل tolerance والتنشيط خلال رد الفعل المناعي. وقد أظهرت عدة دراسات فعل الخلايا المتغصنة المعدلة جينياً في تنشيط رد الفعل المناعي، ولكن ما تزال هذه الدراسات مخبرية وما قبل سريرية بيد أنها تعدّ أساساً للقاحات الورمية التي يتم العمل عليها حالياً.

لقاحات الـ DNA:

تعد من الاستراتيجيات الجديدة في التمنيع يتم فيها استعمال الجينات التي تعبر عن مستضدات ورمية خاصة بتحميلها على بلاسميدات وحقنها داخل العضلة حيث تبدأ باصطناع البروتينات المناسبة. هذه البروتينات الورمية تسهم في تحريض المناعة الخلطية المحرضة بالأضداد إضافة إلى تحريض المناعة الخلوية المحرضة باللمفاويات التائية السامة.

يمكن استعمال الجينات التي تصطنع السيتوكينات والتي تحرض رد الفعل المناعي إذا ما عولجت كما في السابق.

المعالجة بجينات الانتحار suicide gene therapy:

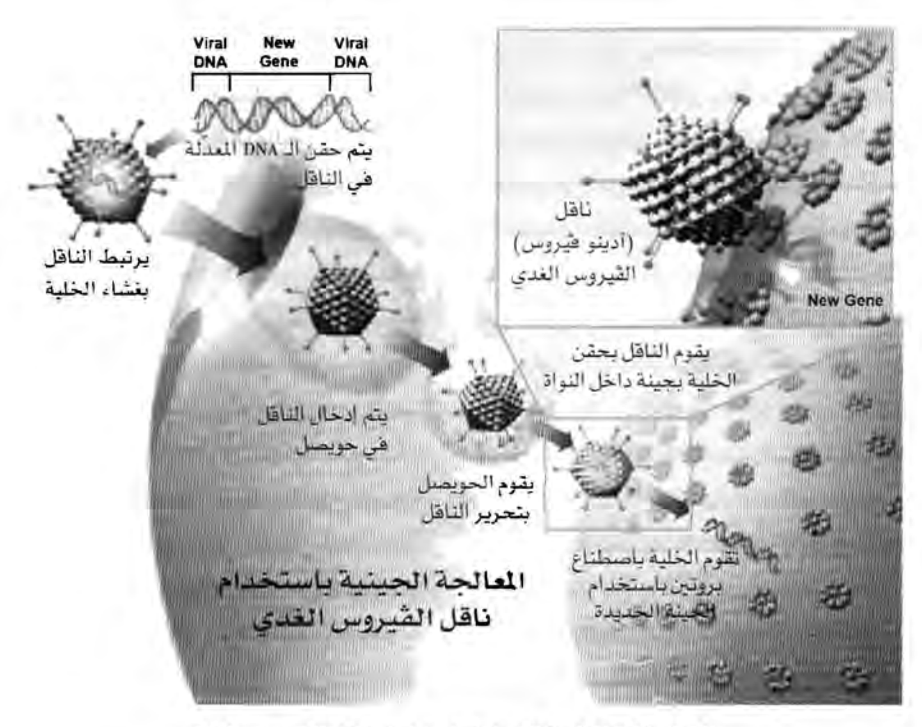
تستعمل هذه الاستراتيجية في علاج الأورام الصلبة يتم فيها استهداف الخلايا الورمية المحتوية على هذه الجينات على نحو خاص وبالتالي قتل الخلية التي تعبر عنها. تعد جينات الانتحار بمنزلة إنزيمات تسهم في تحريض طلائع الأدوية ذات السمية الضعيفة. هذه الإنزيمات إما أن تكون إنزيمات فيروسية مثل إنزيم التيميدين كيناز الخاص بالحلأ البسيط herpes simplex thymidine kinase (HSVtk) وإما إنزيمات خاصة بالبكتيريا والخمائر مثل السيتوزين دي - أميناز cytosine deaminase (CD).

يقوم HSVtk بفسفرة المركب الدوائي ganciclovir إلى مركب سام ويقوم CD على نحو مشابه بتحويل دواء ٥- فلوروسيتوزين 5-FC إلى المركب الفعال ٥- فلورويوراسيل 5-FU. وقد استعملت الاستراتيجية السابقة في الكثير من التجارب السريرية وما قبل السريرية لعلاج الكثير من الأورام ومنها أورام الدماغ وأورام الثدي وأورام الرأس والعنق وأورام المبيض. يكون الناقل إما الفيروس الغدي adenovirus الذي يحقن داخل الورم مباشرة وإما الفيروس القهقري retrovirus الذي يوصل إلى الورم بنواقل خاصة.

الجينات المحرضة للاستماتة apoptosis inducing genes:

من أهم المشاكل التي تعترض معالجة الأورام الصلبة بالمعالجة الكيميائية والشعاعية هو قدرة الخلية الورمية على مقاومة الاستماتة وبالتالي الهروب من فعالية الأدوية المستخدمة، ومن هنا تأتي أهمية قتل الخلايا الورمية بتحريض الاستماتة الخلوية.

تشاهد طفرات الجين الكابح للأورام P53 في حوالي ٥٠٪ من الأورام، ومن المعروف أن لهذا الجين شأناً مهماً في تحريض الاستماتة الخلوية وتفعيلها في الخلايا التي تعاني



الشكل (١) المعالجة الجينية باستخدام ناقل الفيروس الغدي

أذية في الـ DNA. تم تحميل الجين السابق على الفيروس الغدي وإعطاؤه للمرضى المصابين بالسرطانة حرشفية الخلايا في الرأس والعنق في الطور الأول من التجارب السريرية العلاجية. كما تم استخدام هذا الجين وحده أو بالاشتراك مع الجينات الأخرى المحرضة للاستماتة الخلوية أو بالتواقت مع المعالجة الشعاعية.

يسهم زيادة تعبير الجين Bax - وهو من الجينات المحرضة للاستماتة - في قتل المزيد من الخلايا المعندة على المعالجة الشعاعية، ولذلك فإن Bax قادر على رفع حساسية الخلايا المعندة على المعالجة الشعاعية. كما يسهم استخدام جين casepase-8 - وهو أحد محرضات الاستماتة الخلوية - عملياً في تحريض الاستماتة في الأورام الدبقية الدماغية، لذلك كان من المنطقي التفكير باستخدامه في المعالجة الجينية للأورام الدماغية.

تثبيط تولد الأوعية locking angiogenesis:

تحتاج الأورام باستمرار إلى الأكسجين والمغذيات والهرمونات وعوامل النمو من أجل تكاثرها وانتشارها ويتم ذلك بتكوين أوعية دموية جديدة تسهم في جلب المغذيات. وقد أظهرت الدراسات التجريبية تراجعاً في حجم الأورام عند تثبيط تولد الأوعية ما يجعلها هدفاً مهماً للمعالجة الجينية. من مثبطات تولد الأوعية الأكثر شيوعاً الأنجيوستاتين والإندوستاتين angiostatin & endostatin. من الممكن تقديم الجينات المثبطة للتولد الوعائي مباشرة إلى خلايا الجسم أو بوساطة خلايا خاصة معدلة وراثياً.

مشاركات المعالجة الجينية:

صممت المعالجة الجينية لتكون معالجة وحيدة إلى أن كشفت أهمية مشاركتها مع المعالجات التقليدية الأخرى مثل المعالجة الكيميائية والشعاعية. وقد تبين سابقاً كيف أن استعمال المعالجة الجينية التي تستخدم الجينات المحرضة للاستماتة الخلوية تؤدي إلى زيادة الحساسية تجاه المعالجة الشعاعية والكيميائية على حد سواء.

في المعالجات الكيميائية التقليدية وفي المعالجات ذات الجرعات العالية تتأثر الخلايا الدموية الموجودة في نقي العظم تأثراً كبيراً بسبب السمية العالية للأدوية المعطاة، من هنا جاءت فكرة حقن الخلايا النقوية بجينات المقاومة الدوائية multidrug resistance (MDR) وهي تعبر عن بروتين قادر على طرح الأدوية التي تدخل إلى الخلية بوساطة مضخة خاصة موجودة على الغشاء الخلوي، وبذلك تتجنب الخلايا النقوية التأثيرات السمية لأدوية مثل التاكسانات والانتراسيكلينات.

الشكل (١) يمثل التقنية المبسطة لتطوير المعالجة الجينية.

المعالجة الهرمونية للأورام

زاهرة فهد

تستعمل المعالجات الهرمونية لعلاج بعض السرطانات التي تعتمد على الهرمونات في نموها وانتشارها. وقد يكون المريض الذي يتلقى علاجاً هرمونياً قد خضع لجراحة أو علاج دوائي أدى إلى تخفيض نسبة بعض الهرمونات مثل الإستروجين عند النساء أو التستوستيرون عند الرجال. وفي حالات أخرى قد يتلقى المريض أدوية تمنع الأورام من تلقي الهرمونات التي تحتاج إليها من أجل نموها.

تكون المعالجة الهرمونية بإعطاء أدوية تثبط إنتاج الهرمونات، أو تتداخل في تأثير بعض الهرمونات. أما الجراحة فقد تجرى لاستئصال الغدد التي تفرز الهرمونات. وتستعمل هذه المعالجات لعلاج عدد من الأورام: ولاسيما سرطان الثدي وسرطان المبيض وسرطان الرحم وسرطان الموثة.

ولا تشكل المعالجات الهرمونية الخط العلاجي الأول في معظم الحالات؛ ولكنها غالباً ما تستعمل بالاشتراك مع علاجات أخرى مثل المعالجات الكيميائية والشعاعية أو بعد الجراحة. للمعالجات الهرمونية تأثيرات جانبية قد تكون مؤقتة أو دائمة؛ إضافة إلى أن بعض الأورام تصبح معندة على العلاج الهرموني، وقد تنكس موضعياً، أو تعطي نقائل تحت العلاج الهرموني. وهنا تجب الإشارة إلى أن العلاج الهرموني hormonal therapy (HT) مختلف عن المعالجة الهرمونية المعيضة hormonal replacement therapy (HRT)التي تعطى للنساء وللرجال في سن اليأس من أجل علاج التأثيرات الناجمة عن نقص الهرمونات الجنسية. أي إن المعالجة المعيضة مصممة لدعم مستويات بعض الهرمونات في الجسم على عكس المعالجة الهرمونية (HT) التي تستعمل لعلاج الأورام. ومن المعتقد أن المعالجة الهرمونية المعيضة HRT قد يكون لها بعض التداخلات في إحداث الأورام؛ ولاسيما أورام الثدي والمبيض. ومن جهة أخرى قد يكون لها تأثير واقٍ من بعض الأورام مثل أورام القولون والمستقيم. وهنا يجب أن يُقارن بين الفائدة المحتملة من المعالجات الهرمونية المعيضة والخطر المحتمل لزيادة نسبة حدوث السرطانات.

آلية عمل المعالجات الهرمونية:

١- حصار عمل الهرمون عن طريق الارتباط بالمستقبلات على سطح الخلايا ومنع دخول الهرمون إلى الخلية.

٢- تثبيط إنتاج الهرمونات في الجسم إما دوائياً وإما جراحياً.

٣- إزالة المستقبلات الهرمونية من على سطح الخلايا أو تغيير شكلها على نحو لا يرتبط معه الهرمون بالمستقبلات لدخول الخلية.

أولاً- المعالجة الهرمونية لأورام الثدي:

للمعالجة الهرمونية شأن مهم في معالجة أورام الثدي الخبيثة. إذ إن للإستروجين شأناً في النمو الورمي في نحو ثلثي سرطانات الثدي التي تكون فيها المستقبلات الهرمونية للإستروجين والبروجستيرون إيجابية لكليهما أو لأحدهما (ER⁺PR). هناك عدة طرائق لكبح عمل الإستروجين: إما بإنقاص مستويات الإستروجين، أو بحصار ارتباطه بالمستقبلات ER⁺PR. أما الأورام السلبية للمستقبلات الهرمونية فإن المعالجة الهرمونية فيها غير مفيدة، وقد تكون فائدتها قليلة جداً لا تتجاوز ٥-١٠٪ عند النساء المتقدمات في العمر.

١- معدلات مستقبلات الإستروجين الانتقائية selective estrogen receptor modulators (SERMs):

للإستروجين عند النساء العمل الأساسي في الإخصاب، وله تأثيرات مفيدة في الهيكل العظمي والجهاز القلبي الوعائي والجهاز العصبي المركزي. وتتم معظم الاستجابات للإستروجين عن طريق وسيط هو مستقبلات الإستروجين. لهذه المستقبلات شكلان: إما مستقبل ألفا ERα وإما مستقبل بيتا ER-β، وهما من عائلة المستقبلات النووية nuclear receptor super family المعتمدة على الارتباط بعوامل انتساخ transcription factors.

توجد المستقبلات ألفا على نحو أساسي في الأعضاء التناسلية مثل الرحم والمبيض والثدي، كما توجد في الكبد والجهاز العصبي المركزي. في حين توجد المستقبلات بيتا في النسج الأخرى مثل العظام والنسيج البطاني والرئتين والجهاز البولي والمبيض والجهاز العصبي المركزي.

ترتبط مُعدلات مستقبلات الإستروجين الانتقائية SERMs بمستقبلات الإستروجين ER؛ لكي تقوم بعملها حيث تقوي عمل الإستروجين في بعض الأنسجة (ناهضات الإستروجين estrogen agonist)، ولكنها تكبح عمل الإستروجين في أنسجة أخرى (مناهضات الإستروجين

estrogen antagonist). وهكذا فإن SERMs لها تأثيرات مزدوجة مقوية أو معاكسة للإستروجين بحسب النسيج الذي تعمل فيه.

وبما أن للإستروجين شأناً مهماً في سرطان الثدي؛ فإنه قد تم تصنيع عدد من الأدوية المناهضة للإستروجين من صنف SERMs أهمها: التاموكسيفن tamoxifen والتوريميفن toremifene.

التاموكسيفن هو من أوائل الـ SERMs التي استخدمت حتى الآن، وقد استعمل في علاج سرطانات الثدي الإيجابية المستقبلات الهرمونية علاجاً داعماً بعد الجراحة أو في الحالات الانتقالية وكذلك في الوقاية من سرطان الثدي، مع الأخذ بالتأثير المسرطن لبطانة الرحم بالحسبان؛ إذ أن للتاموكسيفن فعلاً مناهضاً antagonist للإستروجين في غدة الثدي وتأثيراً مقوياً (ناهضاً agonist) للإستروجين في بطانة الرحم ١-٢٪.

ويستعمل الـ SERMs حالياً في الوقاية من ترقق العظام ولاسيما الـ raloxifene. إذ إن للرالوكسيفن مثل التاموكسيفن تأثيرات مناهضة للإستروجين على مستوى غدة الثدي ومقوية للإستروجين على مستوى العظام من دون أن تؤثر في بطانة الرحم. وللدواءين تأثيرات مفيدة في مستوى الكبد واستقلاب الدسم، ولكنهما كليهما لا يخففان الأعراض الوعائية الحركية مثل الهبات الساخنة والتعرق الليلي الناجم عن نقص الإستروجين أو غيابه.

وهناك حالياً محاولات مكثفة لتصنيع SERMs لتحسين التأثيرات المناهضة للإستروجين في الثدي والرحم وتقوية التأثيرات المقوية في الهيكل العظمي والجهاز الوعائي القلبي والجهاز العصبي المركزي.

أهم الأدوية المضادة للإستروجين:

أ- التاموكسيفن tamoxifen: يعمل التاموكسيفن عن طريق كبت مستقبلات الإستروجين على نحو مؤقت ومنع ارتباط الإستروجين بالمستقبلات، وهو يعطى عادة بجرعة يومية عن طريق الفم ٢٠ملغ وحيدة أو مقسمة على دفعتين.

يؤدي إعطاء المعالجة الهرمونية بالتاموكسيفن لمدة ٥ سنوات بعد الجراحة إلى إنقاص ٥٠٪ من نسب النكس والنقائل. كما يستعمل التاموكسيفن لعلاج أورام الثدي الانتقالية وللوقاية من حدوث سرطان الثدي عند النساء ذوات الخطر العالي.

ب- التورميفن toremifene: يستطب التورميفن Fareston. في الحالات نفسها؛ ولكنه أقل شيوعاً.

لهذه الأدوية تأثيرات جانبية أكثرها شيوعاً التعب والهبات الساخنة، والضائعات المهبلية أو جفاف المهبل مع تغير في المزاج. كما أن التاموكسيفن قد يزيد من خطورة حدوث سرطانات الرحم (سرطان بطانة الرحم). ومن التأثيرات الجانبية له زيادة نسبة حدوث خثار في الأطراف السفلية أو صمات رئوية أو دماغية. أما تأثيراته في العظام فتختلف بحسب العمر؛ ففي ما قبل سن اليأس قد يسبب التاموكسيفن ترققاً في العظام، في حين تكون تأثيراته في العظام جيدة بعد سن اليأس. أما التورميفن فتأثيراته في العظام أقل.

ج- الفولفيسترانت fulvestrant (Faslodex): وهو أيضاً يؤثر في المستقبلات الهرمونية، وبدلاً من أن يكبت المستقبلات؛ فإنه يزيلها. ويستطب في الحالات المعندة على التاموكسيفن خاصة، ويعطى مرة شهرياً في العضل. ومن أهم تأثيراته الجانبية الهبات الساخنة والتعب. (الجدول ١).

الاسم العلمي	الاسم التجاري	آلية التأثير
تاموكسيفن tamoxifen	نولفاديكس Nolvadex	مناهض للإستروجين
تورميفن toremifene	فارستون Fareston	مناهض للإستروجين
فولفيسترانت fulvestrant	فازلودكس Faslodex	مناهض لمستقبلات الإستروجين antagonist

الجدول (١)

٢- مثبطات إنزيم الأروماتاز aromatase inhibitors:

بقيت مناهضات الإستروجين ولاسيما التاموكسيفن حجر الأساس في العلاج الهرموني لأورام الثدي لأكثر من ثلاثين سنة، وتلاها فيما بعد أستات الميجسترول megsterol acetate ثم الجيل الثاني من مثبطات الأروماتاز غير الستيروئيدية: الأمينوغلوتيميد aminoglutethimide.

وحلت مثبطات الأروماتاز حالياً مكان الميجسترول في معالجة أورام الثدي المعندة على التاموكسيفن أو بعد فشل التاموكسيفن. ثم امتدّ تأثيرها إلى العلاج الداعم بعد الجراحة والعلاج الكيميائي للسيدات بعد سن اليأس، وكذلك إلى العلاج الأولي قبل الجراحة وفي الوقاية من سرطان الثدي.

الجيل	النوع (١) Type1 المثبطات الستيروئيدية	النوع (٢) Type2 المثبطات غير الستيروئيدية
الجيل الأول	لا يوجد	أمينوغلوتيميد aminoglutethimide
الجيل الثاني	فورميستان Formestane	فادروزول fadrozole روغليتيمايد rogletimide
الجيل الثالث	إكسيمستان (ارومازين) exemestane	أناسترozول (اريميدكس) anastrozole ليتروزول (فيمارا) letrozole فوروزول vorozole
الجدول (٢) تصنيف مثبطات الأروماتاز		

آلية عمل مثبطات الأروماتاز: الإندروجينات هي المصدر الأساسي للإستروجين في النساء بعد سن اليأس، وهي تفرز من الغدة الكظرية والنسيج الشحمي، ثم تتحول إلى إستروجينات عن طريق إنزيم الأروماتاز. تثبط مثبطات الأروماتاز هذا التحول؛ مما يؤدي إلى هبوط مستويات الإستروجين هبوطاً شديداً في الجسم.

تصنف الأدوية المثبطة للأروماتاز بحسب آلية عملها:

أ- **النوع الأول** مناهضات الأروماتاز الستيروئيدية: مثل الإكسيمستان.

ب- **النوع الثاني** مناهضات الأروماتاز غير الستيروئيدية: مثل الليتروزول والأنانستازول.

مثبطات الأروماتاز من الجيل الثالث هي مثبطات نوعية وقوية، وتشمل الأناسترozول والليتروزول والإكسيمستان. تقدر فعالية تثبيط الأروماتاز بـ ٩٨٪ في أدوية الجيل الثالث.

تستطب أدوية الجيل الثالث من مثبطات الأروماتاز في سرطان الثدي عند النساء بعد سن اليأس في الحالات التالية:

أ- علاج مساعد adjuvant: فقد تبين أن مثبطات الأروماتاز تتمتاز بفعالية أكثر في كبت الإستروجين، فهي تفيد إذاً في إطالة البقيا من دون نكس recurrence free survival (RFS). وهنا تعطى إما مباشرة بعد الجراحة وإما بعد العلاج الكيميائي والشعاعي بحسب مرحلة الورم واستطبابات العلاج الداعم.

ب- معالجة ورم الثدي المتقدم: في حالات النكس الموضعي أو الانتقالات بعد فشل التاموكسيفن أو مباشرة بوصفها خطاً أول في علاج الانتقالات بعد سن اليأس.

ج- تستطب هذه الأدوية أيضاً في العلاج قبل الجراحة neoadjuvant في محاولة لتصغير حجم الورم قبل الجراحة أو في الحالات المتقدمة موضعياً غير القابلة للجراحة؛ وذلك لتسهيل الجراحة لاحقاً.

د- هناك دراسات حالية لاستعمال مثبطات الأروماتاز AI في الوقاية من سرطان الثدي عند السيدات ذوات الخطر العالي.

أما الجرعات واستعمال هذه الأدوية فهي مبينة في الجدول (٣).

Femara (letrozole)	٢,٥ملغ حبة يومياً
Aromasin (exemestane)	٢٥ملغ يومياً
Arimidex (anastrazole)	١٢ملغ يومياً
الجدول (٣)	

وكذلك يمكن استعمال هذه الأدوية قبل سن اليأس حين إجراء ضهى جراحي أو دوائي أو شعاعي بعد فشل العلاجات الهرمونية الأخرى.

التأثيرات الجانبية للمعالجة الهرمونية: تشمل الهبات الساخنة والأعراض الهضمية من غثيان وقياء والشعور بالتعب والإعياء، واضطرابات المزاج، وترقق العظام، وقد تصل إلى الكسور؛ ولاسيما في مثبطات الأروماتاز، والنزف المهبلي والضائعات المهبلية وسرطان بطانة الرحم وأمراض القلب والأوعية والتهاب الوريد الخثري.

٣- المعالجات الهرمونية الأخرى:

أ- **الضهى:** يعتمد إحداث الضهى عند النساء قبل سن اليأس إما على استئصال المبيضين اللذين هما المصدر الأساسي للإستروجين قبل سن اليأس؛ وإما على استعمال الأدوية المضادة للهرمون المطلق اللوتئيني LHRH مثل الـ

غـوزرلـين goserelin (zoladex) أو الـلـيـوبـروريـلـين(Lupron) leuprorelin، تؤدي هذه الأدوية إلى تثبيط المحور الهرموني النخامي المبيضي. ويمكن إجراء الضهى بتشعيع المبيضين. قد يكون الضهى علاجاً وحيداً قبل سن اليأس أو بالاشتراك مع التاموكسيفن أو مثبطات الأروماتاز.

ب- أسيتات الميجسترول megestrol acetate (Megace):
وهو دواء مماثل للبروجستيرون (progesterone like) يستطب في الحالات المتقدمة من سرطان الثدي، وهو نادراً ما يستعمل حالياً.

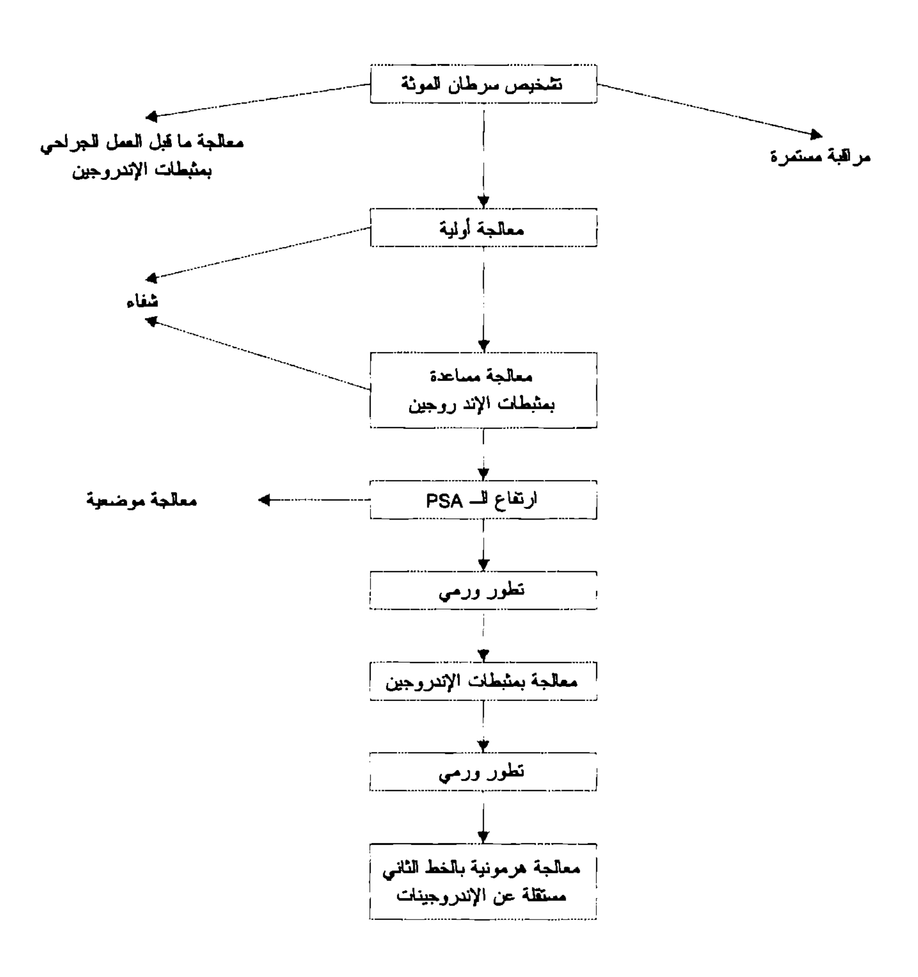
ج- بعض الأدوية الأخرى مثل الإندروجينات تستعمل أحياناً بعد فشل العلاجات الهرمونية الأخرى، وقد تبدي بعض الفعالية؛ ولكن لها تأثيرات جانبية تؤدي إلى ظهور خصائص ذكورة مثل الشعرانية وخشونة الصوت.

ثانياً- المعالجة الهرمونية في أورام الموثة:

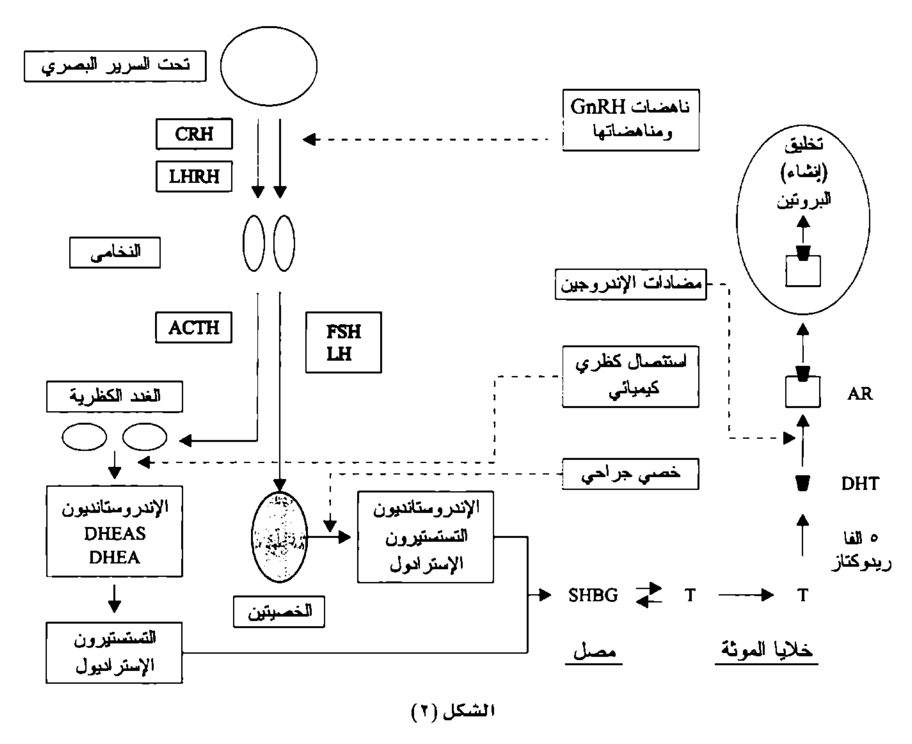
تبقى المعالجة الهرمونية أو الحرمان من الإندروجينات حجر الأساس في علاج سرطان الموثة عند الرجال. وتستطب بوصفها معالجة داعمة أو لمعالجة الحالات المتقدمة أو الانتقالية.

تؤدي المعالجة الهرمونية إلى الهجوع في نحو ٨٠-٩٠٪ من حالات سرطان الموثة المتقدم، وتؤدي إلى بقيا من دون نكس progression free survival (PFS) من ١٢-٣٣ شهراً. وقد تتطور خلال العلاج الهرموني سلالات خلوية غير معتمدة على الهرمونات؛ ما يؤدي إلى نكس موضعي أو ظهور نقائل بعيدة.

هناك طرائق علاجية متعددة للوصول إلى مستوى تستوستيرون في البلازما يوازي المستوى الناجم عن استئصال الخصيتين باستعمال الأدوية المثبطة لإنتاج الإندروجين مثل luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) أو استعمال مناهضات الإندروجين. وقد استعملت معالجة مشتركة تجمع بين مناهضات الإندروجين مع مثبطات إنتاجه (مماثلات - LHRH)، وتسمى هذه المشاركة: الإحصار المتشارك للإندروجين combined androgen blockade (CAB) (الشكل ٢).



الشكل (١) خوارزمية تبين خطة العلاج بعد التشخيص الأولي



الشكل (٢)

طرق إزالة الإندروجين الأولية primary androgen ablation:

١- استئصال الخصيتين (بضع الخصيتين orchiectomy):
وهي عملية أقل استعمالاً من العلاج الهرموني من قبل الأطباء، وتؤدي إلى هبوط فوري في التستوستيرون الجائل في الدوران خلال عدة ساعات، وهي أقل تكلفة من العلاج الهرموني.

٢- دي أتيل ستيلبسترول diethylstilbestrol (DES): هو إستروجين نصف صنعي من أوائل الخيارات غير الجراحية لعلاج سرطان الموثة. وقل استعماله حالياً بسبب السمية القلبية الوعائية والمضاعفات الخثرية والصمية التي يحدثها، وقد أوقف استعماله في عدة دول غربية بسبب هذه السمية.

٣- أسيتات السيبروتيرون cyproterone (CPA): هي إندروجين بروجستيروني ستيروئيدي يحصر التفاعل بين الإندروجين ومستقبلاته، وينقص معدل التستوستيرون في المصل. يستعمل وحيداً أو بصفة عامل واقٍ من حدوث (التوهج flare) عند بدء العلاج بمناهضات LHRH، وهو يثبط أيضاً الهبات الساخنة الناجمة عن المعالجات المضادة للإندروجين سواء باستئصال الخصيتين أم بالأدوية. وهو جيد التحمل؛ ولكن ترافقه مضاعفات وعائية وقلبية متعددة.

٤- ناهضات الـ LHRH ومناهضاته (LHRH antagonist and agonist): أحدث إدخال ناهضات الـ LHRH مثل ليوبروليد والغروزلين ثورة في علاج سرطان الموثة، وثبتت فائدته الفيزيائية والنفسية الجيدة.

يطلق الـ LHRH على نحو طبيعي من الوطاء بشكل دفقات؛ مما يؤدي إلى إطلاق دفقات من الـ FSH والـ LH. يرتبط الـ LH بالمستقبلات على سطح خلايا ليديغ Leydig في الخصية، ويؤدي إلى إنتاج التستوستيرون.

يؤدي التعرض الثابت لـ LHRH بعد العلاج بناهضات الـ LHRH إلى إنقاص المستقبلات (down regulation) في الغدة النخامية وتثبيط إطلاق الـ FSH والـ LH ونقص متواقت في إنتاج التستوستيرون. تنطلق في الأيام الأولى من استعمال العلاج دفعة عابرة من التستوستيرون قبل أن يثبط الإنتاج على نحو كامل. هذه الموجة من التستوستيرون قد تؤدي إلى زيادة نمو سرطان الموثة زيادة عابرة؛ مما يؤدي إلى زيادة الآلام أو إلى أعراض بولية (أسر بولي وغيرها)، وهذا ما يسمى بظاهرة التوهج flare phenomenon.

التأثيرات الجانبية لناهضات الـ LHRH تختلف عن الـ DES والـ CPA؛ ولاسيما بعدم وجود السمية القلبية الوعائية.

تتوافر ناهضات LHRH على شكل حقن مديدة شهرية أو كل ٣-٤ أشهر (depot)؛ مثل الـ goserelin (Zoladex). والـ leuprolide (Lupron) والأباريليكس abarelix، وهو مستحضر جديد معدل من مناهضات الغونادوتروبين (modified GRH antagonist). وهو غير مشابه لناهضات الـ LHRH؛ إذ أنه مضاد مباشر لـ LHRH، وهكذا فإنه يجنب

حدوث ظاهرة التوهج.

٥- PC - SPES: وهو مكمل عشبي درس مؤخراً، آلية عمله غير معروفة. ويبدو أن تأثيراته الحيوية مشابهة للإستروجين.

٦- الإندروجينات غير الستيروئيدية: مثل البيكالوتاميد bicalutamide والفلوتاميد flutamide والنيلوتاميد nilutamide، وهي تتداخل في ارتباط التستوستيرون والدي هيدروتستوستيرون بمستقبلات الإندروجينات.

وهذه الأدوية فعالة في معالجة سرطان الموثة الانتقالي، ويجب أن تشارك باستئصال الخصيتين أو بناهضات LHRH.

إحصار الإندروجينات المتشارك combined androgen blockade (CAB): تؤدي المعالجة الوحيدة بالحرمان من الإندروجينات إلى هبوط ٩٠٪ من التستوستيرون الجائل. أما ١٠٪ الباقية من التستوستيرون فتنتج عند الرجل (المخصي) من تحول الستيروئيدات الكظرية إلى التستوستيرون.

لذلك تنصح معظم المراكز والدراسات حالياً بالمعالجة المتشاركة ما بين الخصي الدوائي أو الجراحي مع مناهضات الإندروجين غير الستيروئيدية.

المعالجة الهرمونية بالتضامن مع استئصال الموثة الجذري:

١- المعالجة الهرمونية قبل الجراحة (أو الأولية) neoadjuvant، لا تزال قيد البحث، وتستطب غالباً في الحالات المتقدمة بهدف تحسين إمكانية الاستئصال الجراحي.

٢- المعالجة الداعمة بعد الجراحة adjuvant: تبين في عدد كبير من الدراسات الراجعة والمستقبلية أن للعلاج الهرموني فائدة في تحسين السيطرة الموضعية - وربما البقيا- بعد استئصال الموثة الجذري.

ما يزال موعد البدء بعلاج أورام الموثة علاجاً هرمونياً قيد الجدل، ولكن هناك إجماعاً متزايداً على أن بدء العلاج الفوري بعد الجراحة حين وجود إصابات عقدية يحسّن نسب البقيا.

٣- المعالجة الهرمونية بالمشاركة مع العلاج بالتشعيع الخارجي بوساطة جهاز مسرع الخُطَا أو الكوبالت: أجريت دراسات سريرية كثيرة لبيان فائدة إضافة العلاج الهرموني لتحسين نتائج العلاج الشعاعي لسرطان الموثة الموضع أو المتقدم موضعياً، ومن المتفق عليه حالياً أن المرضى المصابين بسرطان موضع عالي الخباثة high grade أو الأورام المتقدمة موضعياً قد يستفيدون من المعالجة الهرمونية الداعمة لمدة سنتين أو ثلاث سنوات.

٤- المعالجة الهرمونية مع المعالجة الشعاعية الكثبية: تعتمد المعالجة الشعاعية الكورية curietherapy (وتدعى أيضاً المعالجة الكثبية brachytherapy) على حبيبات توضع ضمن الموثة، وتستطب في أورام الموثة متوسطة الدرجة أو منخفضة الدرجة (غليسون ≤ ٦) بعد أن يعطى المرضى معالجة هرمونية أولية neoadjuvant. كما تعطى حين وجود ورم موثة كبير الحجم لتصغير حجم الموثة. وهذا الاستطباب ما يزال قيد الدراسة ونتائجه غير معروفة.

٥- المعالجة الهرمونية المشتركة في أورام الموثة الانتقالية: يعتمد توقيت المعالجة الهرمونية على ظهور النقائل العظمية على نحو خاص وعلى ارتفاع الـ PSA، وهي عادة تشمل علاجاً متشاركاً (CAB).

التأثيرات الجانبية للحرمان من الإندروجينات side effects of androgen deprivation:

العلاج الهرموني على نحو عام جيد التحمل. والتأثير الجانبي الأكثر شيوعاً فيه هو نقص الشبق (الليبيدو). أما التأثيرات الأخرى المذكورة فهي عديدة، وتشمل التعب وزيادة الوزن والاكتئاب وترقق العظام وفقر الدم وضمور العضلات والتثدي والهبات الساخنة ونقص الوظائف العقلية ونقص الليبوبروتينات العالية الكثافة HDLP.

نادراً ما تؤدي هذه الأعراض إلى إيقاف العلاج. ويمكن السيطرة عليها بالأدوية المساعدة. قد يضاف الإستروجين في بعض الحالات الشديدة من الهبات الساخنة. وقد تشاهد سمية كبدية ولاسيما مع الـ CAB. أما التثدي فيمكن السيطرة عليه بتشعيع الثديين.

اللقاحات المضادة للأورام

زياد عبد الهادي

يترافق تحول الخلايا تحولاً خبيثاً ووجود بروتينات على سطح الخلايا الخبيثة تشكل مستضدات تدعى المستضدات الورمية tumor associated antigen (TAA)، هذه المستضدات إما ألا تكون موجودة في الخلايا الطبيعية وإما أنها توجد بتركيز أقل بكثير مما هي عليه في الخلايا الورمية. ويمكن الإفادة من هذه الظاهرة لصنع لقاحات تستهدف هذه المستضدات وتنفرد بالخلايا الخبيثة من دون تخريب الخلايا السليمة. ولكنّ تصنيع مثل هذه اللقاحات يواجه صعوبات عديدة منها ضعف تركيز هذه المستضدات في الخلايا الخبيثة عن مثيلها في الجراثيم مما يساعدها على تجنب الجهاز المناعي الذاتي والهروب منه. وعدا ذلك إن المستضدات الخاصة بالخلايا الورمية التي يجب انتقاؤها واستهدافها باللقاحات والمعالجات المناعية هي نسبياً قليلة إذا ما قورنت بالمستضدات غير المحددة الوظيفة المناعية في خلايا السرطان ومنها المستضد الورمي الجنيني CEA أو mesothelin ولا فائدة وظيفية من استهدافها.

ثم إن تحريض الخلايا الفاتكة NK (natural killer) من قبل الخلايا الورمية كثيراً ما يكون ضعيفاً لأن تقديم المستضدات المحرضة لـ NK يكون ضعيفاً مما يمكنها من تجنب الهجوم المناعي الذاتي.

لمحة عن التطورات الحديثة باللقاحات السرطانية:

من المعلوم أن جهاز المناعة في جسم الإنسان شديد التعقيد ويتميز بتوازن دقيق، وبما أن خلايا السرطان مشتقة في الأصل من خلايا الجسم الطبيعية فاستهدافها من قبل جهاز المناعة ليس سهلاً بل هو تحدٍ فريد للطرق العلاجية المناعية التي تبنى أساساً على تعرف المستضدات الورمية (TAAs) التي تحرض الخلايا اللمفاوية التائية T-cells، ولكن تحريض هذه الخلايا وحده ليس كافياً. وتجري الآن دراسات باستخدام الخلايا التائية اللمفاوية المرتشحة بالورم tumor infiltrating T-lymphocytes بإجراء تعديلات مناعية عليها واستخدامها مع أدوية أخرى تنشط جهاز المناعة الذاتي وتضعف العوامل المثبطة له الموجودة على نحو طبيعي على بعض الخلايا، ومثال ذلك استخدام الانترلوكين IL-2 مع الخلايا التائية المرتشحة والمقاومة للورم؛ مع تصور ما يعني ذلك من الصعوبات التقنية والآثار السمية.

أنواع اللقاحات:

١- اللقاح الخلوي: المبدأ هنا حقن المريض بخلايا ورمية مشابهة لخلايا الورم ذاته تؤخذ من المريض نفسه أو من مصادر مغايرة ثم تخضع للهندسة الجينية على نحو يمكن معه إظهار المستضدات بطريقة أقوى تثير الجهاز المناعي على نحو يقاوم معه الورم. وفي الوقت نفسه تستطيع الهندسة الجينية أن تجعل هذه الخلايا المستعملة باللقاح قادرة على إفراز عوامل خلطية تدعى السيتوكينات cytokines تحسن ردود فعل جهاز المناعة الذاتي.

وعدا هذا هناك جينات مثبطة للورم مثل الجين P53 إذا حدثت فيها طفرة تصبح نوعية للورم وقابلة للاستهداف باللقاحات المضادة للسرطان.

٢- اللقاحات التي تستخدم الجينات الورمية مباشرة: كإدخال جزء من الـ DNA أوRNA لجين ورمي إلى داخل خلايا المريض نفسه ومن ثم إثارة جهاز المناعة ليتوجه ضد المرض. ولكي يتم إدخال هذه الأجزاء من الـ DNA أو RNA إلى داخل خلايا المريض يتم تحميلها على فيروسات تدعى الـ viral promoter تدخل الخلايا ويتم نسخ transcript هذه المواد داخل نوى خلايا جسم المريض.

الصعوبات التي تواجه تحضير اللقاحات:

١- كثيراً ما يكون على سطح الخلايا الورمية تعبير ناقص لجزيئات معقد التوافق النسيجي الكبير MHC على سطح الخلايا. ومن المعلوم أن الـ MHC هو المسؤول بالدرجة الأولى عن تقديم المستضد وتحريض الخلايا التائية اللمفاوية القاتلة للخلايا. وأكثر من ذلك قد يكون معقد التوافق MHC بحالة طفرة أو مخبوناً deleted مسبباً غياباً تاماً للتعرف بوساطة اللمفاويات التائية السامة للخلايا الـ cytotoxic T. lymphocyte (CTL).

٢- تظهر الأورام غالباً مستضدات ضعيفة جداً لاستهدافها بسهولة بالآلية المناعية.

٣- معظم الأورام تنقصها الجزيئات المساعدة للاستثارة كالـ CD40، CD80، CD86 أو جزيئات الالتصاق كما في جزيء الالتصاق الخلوي CAM-1 (cell adhesion molecule) أو المستضد المرافق لوظيفة الكريات البيض LFA-3 (leucocyte function associated antigen) التي تفعل الخلايا التائية.

٤- تدل القرائن الجديدة على أن الخلايا الورمية تنتج وتفرز عوامل عديدة مثل PGE2 -VEGF -TGF -B وكلها تثبط الخلايا التي تقدم المستضد.

اللقاحات الخلوية:

تتكون من خلايا ورمية تؤخذ من مصادر مغايرة (خيفية) allogeneic. وسجل نجاح هذه الطريقة بعدد من الدراسات في سرطان القولون والميلانوما. أما تحضير لقاح خلوي من المريض نفسه autologous فأكثر تعقيداً.

وتستعمل الهندسة الجينية لزيادة كفاءة هذه الخلايا الورمية كي تستطيع إنتاج مواد خلطية مثيرة للمناعة كالسيتوكينات ولاسيما GM-CSF. وأدى مزج الخلايا الورمية الذاتية باللقاح المحضر من خلايا غيرية - معرضة للهندسة الجينية أو بخلايا مولدة للألياف fibroblasts - إلى بعض النجاح في تحسين الاستجابات المناعية. وعدا ذلك يمكن إضافة الخلايا التي تقدم المستضدات antigens (APCs) presenting cells ولاسيما الخلايا المتغصنة dendritic cells وخلايا محملة بالمستضدات. إن أقوى الخلايا المظهرة للمستضد الورمي هي الخلايا المتغصنة لاحتوائها مستويات عالية من التعبير على معقد التوافق النسيجي الكبير MHC بصنف I و II إضافة إلى عوامل المساعدة على تفعيل المناعة. ويمكن أخذ هذه الخلايا من المريض نفسه (ذاتية autologous وزرعها في المزارع الخلوية واستعمالها بصفة وسيلة نقل vehicle لإبراز المستضد الورمي، مما يحرض اللمفاويات التائية النوعية على نحو فاعل. فالفكرة إذاً هنا زيادة كمية الخلايا المتغصنة وتقويتها بحملها للمستضد الورمي ثم إعادة حقنها. وتظهر الدراسات الحديثة أن وجود الورم الخبيث في الجسم يضعف الخلايا المتغصنة بتأثيره في تميز هذه الخلايا ونضوجها ثم في وظائفها. ويترافق ذلك وانخفاض مستوى الـ MHCs في هذه الخلايا، وهو أحد أهم العوامل المسببة للتثبيط المناعي المرافق للأورام الخبيثة. لذلك كان تفعيل الخلايا المتغصنة في الزجاج in-vitro وإعادتها إلى الجسم المريض محملةً بالمستضد المناسب من أهم المناورات المناعية.

مولدات الضد الورمية:

لإيجاد لقاح نوعي للورم يجب أن تحدد بوضوح المستضدات التي تؤدي إلى استجابة مناعية فعالة وتكون بأن واحد نوعية خاصة بالورم لتجنب السمية العلاجية، أي إن المستضد المستهدف يجب أن يكون موجوداً في الخلايا الورمية تحديداً من دون غيرها، وأن يكون له دور مباشر في تحول الخلايا تحولاً خبيثاً، مما يساعد الجهاز المناعي على تمييز الخلايا السرطانية من الخلايا الطبيعية ويمنع الورم من الهروب من الاستجابة المناعية.

ويمكن استهداف المستضدات البروتينية بلقاحات صنعية مركبة من الببتيدات التي تعمل بصفة مولدة لردود الفعل المناعية immunogens، ولكن فعلها هذا ضعيف يجب تقويته بطرائق متعددة منها كيميائية أو جرثومية أو خلوية.

اللقاحات الجينية:

تستعمل مواد جينية لتوليد مستضد يمكنه تحريك الجهاز المناعي. تتألف هذه المواد الجينية من cDNA (complementary DNA) أو RNA أو cDNA محمول على ناقل مثل البلاسميد. تدخل هذه المواد جسم المريض مباشرة أو بوساطة الخلايا التي تقدم هذا المستضد والمهيأة في المزارع الخلوية. تحتاج اللقاحات الجينية إلى توجيهها بحامل من الفيروسات viral promoter وعندئذٍ يحدث النسخ من اللقاح الجيني في داخل جسم المريض endogenous transcript، مما يؤدي إلى حركة الجينات الطبيعية حركة مماثلة ومتواصلة فترة طويلة بدلاً من حقن بروتينات جاهزة قصيرة العمر. وعدا ذلك فإن تحضير الـ DNA بصفة لقاح يحول إلى بروتين فاعل في جسم المريض هو أنقى وأسهل من محاولة تحضير البروتينات نفسها ثم حقنها للمريض جاهزة. ثبت في عام ١٩٩٢ أن اللقاحات المتعددة البروتينات النووية من الممكن استعمالها على نحو فعال بصفة لقاح.

وهناك طرائق أخرى جديدة للتمنيع ضد السرطان يُذكر منها:

١- **حقن ببتيدات مشتقة من الـ MAG-3 للمصابين بالميلانوما**، وقد ذكرت إحدى الدراسات استجابة ٧ مرضى من أصل ٢٥ مريضاً لهذه الطريقة وزيادة مهمة بنسبة الخلايا اللمفاوية التائية في الدوران وارتشاح الورم بخلايا تائية (T-cells).

٢- **حقن ببتيدات مصنعة طويلة السلاسل** مبنية على أساس التعامل مع معقد التوافق النسجي الكبير major histocompatibility complex (MHC)، مما يؤدي إلى تخفيف ظاهرة الاعتياد والتحمل tolerance.

٣- **طريقة بديلة للقاح:** استعمال خلايا الابيضاض اللمفاوي المزمن التي أدخل إليها فيروس يحمل اللقاح، ومن أجل ذلك تُحرَض جزيئات كالـ CD80 والـ ICAM والـ LFA3، مما يقوي المناعة ضد الورم. حتى أن حقن الفيروس مباشرة في الورم - وهو يحمل CD80 المصابين بالأورام الميلانية

الانتقالية - أدى إلى استجابات سريرية.

٤- كسر التحمل المناعي عن طريق تعديل الاستجابة المناعية: من أجل نجاح ردود الفعل المناعية والاستجابة المناعية للجسم ضد الورم لابد من كسر حلقة التحمل المناعي في موضع الورم وهنا يأتي دور المعدلات المناعية، وأصبح ذلك خياراً مفضلاً لزيادة فاعلية اللقاحات المضادة للسرطان. أحد الأمثلة هو المعالجة بالخلايا المعدلة مناعياً بحالة الأورام الميلانية melanoma التي أرفقت بمعالجة مشددة كيميائية - شعاعية. من ذلك دراسة Rosenberg ومعاونيه بنقل الخلايا المعدلة مناعياً المرتشحة بالورم tumor infiltrating T-lymphocytes مترافقة والانترلوكين IL-2 بعد المعالجة المثبطة للنقي بما فيها العلاج الكيميائي.

التحديات ومحاولة تجاوزها:

١- مواجهة المثبطات المناعية التي توجد على نحو طبيعي على بعض الخلايا التائية المنظمة للتوازن المناعي CD4+CD25+(Tregs) وهي تنتج في التوتة (التيموس). ويؤدي تراكم هذه الخلايا المثبطة للمناعة T-regs في موقع الورم إلى تثبيط الخلايا المهاجمة للورم. ويرافق زيادة تركيز هذه الخلايا المثبطة في مكان الورم بإنذار سيئ في العديد من الأورام الصلبة بما فيها أورام المعثكلة والمبيض والثدي والكبد، وتعديل هذا التأثير بمحاولة إزالة الـ T-regs يحسّن ردود الفعل المناعية.

٢- تطبيق الـ IL-2 أو السيكلوفوسفاميد يقود إلى إزالة الـ T-regs: الأمر الذي يمكن أن يؤدي إلى حالة مناعة ذاتية شديدة، ولكن الـ Tregs تعود بسرعة وتترمم بعد إيقاف السيكلوفوسفاميد مثلاً، ما يحد من فاعلية هذه الطريقة.

نادراً ما تكون ردود الفعل التلقائية التي تستهدف المستضدات الورمية (TAAs) كافية لتراجع الورم. من أجل إحداث مناعة وقائية في الجسم ضد ورم معين عن طريق اللقاحات تحقن العوامل المحرضة للمناعة موضعياً. وترافق الحقن الموضعي عادة آثار جانبية قليلة كالاندفاع التحسسي في موقع الحقن. وأظهرت عدة دراسات إثارة النوكلوتيدات النووية oligodeoxynucleotides (CpGODN) تأثيراً قوياً محرضاً للمناعة، وأظهر تطبيقها فاعلية مضادة للورم في عدد قليل من المصابين بسرطان الكلية والميلانوما واللمفومة ذات الخلايا التائية. ويذكر بالمناسبة لقاح الـ BCG المستعمل بالحقن داخل المثانة.

والخلاصة تقترب المعالجة المناعية للسرطان من الوقت الذي ستصبح فيه قابلة للتطبيق في العيادات والممارسة العامة.

معالجة آلام الأورام والمعالجة الملطفة

نعمت اديب

غالباً ما تكون هناك حاجة إلى تخفيف الألم في مختلف مراحل السرطان. ومع أن أقل من ١٥٪ من المرضى بسرطان ثابت الموضع يبلِّغون عن معاناتهم الألمَ فإن ٨٠٪ أو أكثر من المرضى المتوقع وفاتهم والذين يعانون انتشارَ المرض على نحو كبير يشعرون بالألم الذي يتطلب العلاج. ويعاني أغلب الذين تمت إحالتهم لعلاج السرطان الشعورَ بالألم في موضعين تشريحيين على الأقل، ويعاني أكثر من ٤٠٪ الألمَ في أربعة مواضع أو أكثر.

ينشأ الألم نتيجة العديد من الآليات، يحدث الألم الناجم عن المرض مباشرة في المراحل المتقدمة من الإصابة في ٦٥٪-٨٥٪ من المرضى، وينجم الألم عن علاج السرطان في نحو ١٥-٢٥٪ من المرضى الذين يتلقون علاجاً بالمواد الكيميائية أو عولجوا بالجراحة أو بالإشعاع. وينجم الألم عن مشكلات صحية غير مرتبطة بالسرطان - كوجود مرض سابق- في ٣٪-١٠٪ من المرضى.

أصبح التعامل مع الألم وغيره من الأعراض الهدف الأساسي للعلاج في العديد من المرضى، ويرتبط هذا الهدف بفلسفة الرعاية المسكنة للألم. يشتغل بالرعاية المسكنة للألم العديد من مختصي الرعاية الصحية، وهي توفر تعاملاً مستمراً مع الأعراض، ووقاية الوظائف، والدعم النفسي والروحي للمريض والأسرة، والرعاية الشاملة في نهاية العمر، والهدف من العلاج تخفيف الألم على نحو فعال كي يتمكن المريض من التمتع بحياة أفضل والوفاة من دون ألم.

أساليب التعامل مع الألم:

يجب أن يبدأ التعامل مع ألم السرطان بشرح أسباب الألم للمريض، ثم يتبعه التقويم السريري الدقيق وخيارات العلاج المتعددة الاتجاهات.

يحدث لدى معظم المصابين بالسرطان خوف وقلق بدءاً من وقت التشخيص، وقد يتعرض بعضهم للإحباط. وفي العديد من الدول النامية يعد تشخيص مرض السرطان "حكماً بالإعدام" لأن خيارات العلاج تكون محدودة على نحو كبير في الوقت الذي يذهب فيه المريض إلى المستشفى.

يجب أن يكون تقويم المريض شاملاً ينطوي على كل جوانب المشكلات، سواء البدنية أم النفسية أم الاجتماعية أم الروحية. ولما كان الألم تجربة ذاتية فإن المريض وحده هو من يستطيع أن يعبر عن مدى تضرره، ويجب أن يصدق الممارس العام تعبير المريض عن الألم، ويجب تقييم كل نوع من الألم.

تقييم المريض:

يتطلب التقييم الشامل للسرطان سجلاً دقيقاً وفحص المريض جسمياً فحصاً كاملاً واستعراض الفحوص المخبرية والصور الشعاعية وغيرها من الفحوص، ويمكن لملاحظة المريض في أثناء التقييم السريري تقديم معلومات مفيدة.

تقييم الألم:

يشير السجل المفصل إلى موقع الألم وتوزعه وشدته ونوعيته وما إذا كان مستمراً أو متقطعاً، وما العوامل التي تزيده أو تخففه، وهل يحد من نشاط المريض أو يُقلق نومه. يمكن قياس شدة الألم ببساطة باستخدام مقياس التناظر المرئي (échelle visuelle analogique) E.V.A، والمقياس الرقمي أو باستخدام المزيد من استطلاعات الرأي المتقدمة. من المفيد للمرضى وصف أنواع الألم بطريقتهم الخاصة باستخدام كلمات مثل: وجع أو حرقان أو طعن، ومثل هذه الكلمات قد تشير إلى نوع الألم، وتوضح ما إذا كان الألم بسبب الأذية المباشرة أو اعتلالياً عصبياً. قد يستطيع الأطفال الصغار التعبير عن شدة الألم عن طريق الاختيار بين مجموعة من رسومات الوجوه، وتتدرج من الوجه المحايد أو المبتسم إلى الوجه الباكي. إن ملاحظات مقدمي الرعاية مفيدة على نحو خاص في الأطفال وفي المرضى المتأخرين إدراكياً. والمعلومات حول العجز الوظيفي ومستوى القلق والإحباط وأفكار الانتحار من الأمور المهمة حين تقييم حالة المريض النفسية.

قد يكون سجل المريض المفصل والدقيق كافياً لتحديد نوع الألم وسببه. وبعض الفحوص مثل التصوير المقطعي المحوسب (CT) أو التصوير بالرنين المغنطيسي (MRI) ضرورية لتقديم المزيد من المعلومات في بعض الحالات. وازدياد شدة الألم بعد فترة استقرار يجعل من الضروري إعادة تقييم الأسباب الكامنة وراء كل نوع من الألم. ويجب القيام بتقييم عاجل وتقديم العلاج بسرعة في حالات الطوارئ المتعلقة بالألم (مثل الكسور المرضية أو ألم الظهر نتيجة انضغاط الحبل الشوكي، أو الصداع نتيجة ضغط مرتفع داخل القحف).

طرق تخفيف الألم:

يتميز ألم السرطان بقابليته الشديدة للعلاج، والعلاج

بالأدوية هو الوسيلة الأساسية للتعامل مع الألم. يمكن السيطرة على ٧٠-٩٠٪ من ألم السرطان باستخدام الأدوية عن طريق الفم. ويمكن تخفيف الألم في ما يزيد على ٧٥٪ من المرضى الذين يحصلون على العلاج المسكن المناسب مثل الأدوية الأفيونية أو غير الأفيونية، والأدوية المساعدة كما يقترحها جدول المسكنات الصادر عن منظمة الصحة العالمية المبين في آخر البحث. يوصي بتناول الأدوية عن طريق الفم ووفقاً لجدول زمني، ويتم تحديدها تبعاً لاحتياجات المريض مع الاهتمام بالتفاصيل.

ويعد كل من الأسيتامينوفين (باراسيتامول) والأدوية اللاستيروئيدية المضادة للالتهاب (NSAID) مسكنات فعالة للمرضى الذين يعانون ألماً سرطانياً معتدلاً، ويمكن الجمع بينها وبين الأدوية الأفيونية في المرضى الذين يعانون ألماً متوسطاً إلى ألم شديد. أوضحت تجارب استخدام جدول مسكنات منظمة الصحة العالمية أن مبدأ الانتقال من المسكنات غير الأفيونية إلى المسكنات الأفيونية آمن وفعال. ويمكن التعامل بسهولة مع التأثيرات الجانبية الناجمة عن استخدام الأدوية الأفيونية في معظم المرضى باستخدام مزيج من تثقيف المريض، وطمأنته بخصوص الطبيعة المؤقتة للتسكين والقياء، والاختيار الدقيق لجرعة الدواء الأفيوني وطريقة تعاطيه، واستخدام أدوية إضافية مثل مضادات القياء والمواد الملينة.

تُستخدم الأدوية المساعدة لعلاج الآلام الشاقة مثل آلام الاعتلال العصبي وألم العظام. ومن بين الأدوية التي تستخدم على نحو متكرر للتعامل مع ألم الاعتلال العصبي الأدوية ثلاثية الحلقات المضادة للاكتئاب، والتخدير الموضعي المنتظم، والباكلوفين (دواء مرخ للعضلات)، وهي تستخدم على نحو تقليدي لإضعاف الشعور بالألم، في حين كانت الأدوية المضادة للتشنج مثل جابابينتين وكاربامازيبين وفنتيوين تستخدم على نحو أكثر شيوعاً للتعامل مع الألم الشديد.

والألم العرضي الذي يعرف بأنه مفاجئ وشديد التصاعد نتيجة للحركة والابتلاع والتغوط والتبول يتم السيطرة عليه إذا ظل المريض في حالة سكون أو رفض القيام بأي محاولات مؤلمة. ومن الأساليب الأخرى لزيادة التحكم الموضعي في نوبات الألم العرضي العلاج بالإشعاع أو العمليات الجراحية لتقويم العظام، أو العمليات الجراحية العصبية، مثل قطع الحبل الشوكي عن طريق الجلد بطريقة التوضيع التجسيمي stereotactic. وتفيد أدوية بيسفوسفونات في تخفيف أعراض كل من الألم المتواصل والألم العرضي في المرضى الذين يعانون ألمَ السرطان.

يمكن تخفيف الألم عن طريق تعديل مسار المرض عندما يكون ذلك مناسباً باستخدام الجراحة أو العلاج بالمواد الكيميائية أو العلاج بالإشعاع، ومن الطرق الأخرى: التداخلات النفسية، والطب البديل.

قد يحتاج ١٠٪ من المرضى إلى أساليب تعتمد على التدخل الجراحي (عزل الأعصاب الطرفية وعزل الجهاز العصبي المستقل، والاستئصال بالموجات الإشعاعية وجراحات الأعصاب) وعلاج بعض مشكلات الألم بوصفه جزءاً من أسلوب متعدد الاختصاصات ومتعدد الاتجاهات للسيطرة على الألم.

أما الآلام التي لا تتم السيطرة عليها بالأدوية عن طريق الفم فتعالج بحقن جرعات منخفضة من الأدوية الأفيونية والتخدير الموضعي في الحبل الشوكي أو منطقة فوق الجافية لتخفيف الألم مع ظهور تأثيرات جانبية محدودة نسبياً. من الأنظمة المستخدمة لتعاطي الأدوية الأفيونية المتواصل داخل الحبل الشوكي: قثاطر فوق الجافية أو الشوكية الموجهة عن طريق الجلد، والقثاطر الموجهة المتصلة بمنافذ الحقن المزروعة تحت الجلد، ونظم مضخات الغرس المزروعة.

استخدام العلاج بالأدوية للتعامل مع ألم السرطان:

ينطوي السرطان على أنواع مختلفة من الألم (جرح الأنسجة والتهابها، وألم الاعتلال العصبي، وألم الأحشاء)، وغالباً ما تتزايد هذه الآلام نتيجة القلق والإحباط. ويجب وضع كل العناصر في الحسبان عند التعامل مع الألم الناجم عن السرطان.

١- الأدوية اللاستيروئيدية المضادة للالتهاب (NSAID):

هذه الأدوية فعالة في علاج جرح الأنسجة والتهابها. وتفيد على وجه الخصوص حين التعامل مع الألم الناجم عن سرطان العظام أو الأورام الثانوية، وذلك لتأثيرها المضاد للالتهاب، ولأنها تحد من نمو الورم.

- يمكن استخدام الـ NSAID بمفردها، أو مع الأدوية الأفيونية وذلك إذا لم توجد بمفردها.

- يجب عدم استخدام الـ NSAID في المرضى الذين يعانون الحساسية تجاهها، كما يجب التزام الحرص الشديد حين وجود خطر من حدوث التهاب معدي معوي أو نزف حين استخدامها، أو إذا تعرضت وظائف الكلية للخلل، أو تعرض المريض لخطر حدوث أزمة قلبية، أو نزف بسبب الاضطراب المتزايد في وظائف الصفائح الدموية، والمرضى المسنون أكثر

عرضة لكل التأثيرات الجانبية.

- يجب وضع حماية المعدة في الحسبان ولاسيما في المرضى الذين يتعاطون أدوية أخرى قد تسبب أذى للغشاء المخاطي للمعدة (مثل أدوية الكورتيكوستيرويد).

- قد تسبب أدوية الـ NSAID المحتوية على سايكلوأوكسيجيناز cyclooxygenase-2 (cox-2) التهاباً معدياً أقل إلى حد ما وهي لا تحد من وظائف الصفائح الدموية. ولها تأثيرات سلبية أخرى مشابهة لتأثيرات أدوية الـ NSAID غير الانتقائية. ولا تعد أدوية NSAID الانتقائية المحتوية على سايكلوأوكسيجيناز (COX-2) ذات فعالية كأدوية مسكنة حين مقارنتها بالأدوية المسكنة غير الانتقائية.

- يمكن الاعتماد على دواء الباراسيتامول (أسيتامينوفين) عندما تكون أدوية NSAID محظورة الاستعمال إلا أنه أقل فعالية في تسكين الألم من مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية.

٢- الأدوية الأفيونية:

- تضاف الأدوية الأفيونية عادة إلى أدوية الـ NSAID أو الباراسيتامول (أسيتامينوفين).

- وتستخدم الأدوية الأفيونية البسيطة (مثل الكودئيين وترامادول) فقط إذا كان الألم متوسطاً؛ وذلك لأن لها حداً أقصى من الجرعة يوصى به، وحين تجاوز هذه الجرعة تزداد التأثيرات العكسية على الآثار المسكنة.

- لا يستطيع نحو ١٠٪ من المرضى استقلاب الكودئيين أو الترامادول وتحويله إلى مستقلبات أفيونية نشطة (مورفين أوM1) ويكون فعل هذه الأدوية محدوداً أو معدوماً في هؤلاء المرضى.

- تختلف الأدوية الأفيونية القوية (مثل المورفين وأوكسيكودون وهيدرومورفون وفينتانيل وميثادون) عن الأدوية الأفيونية البسيطة باتساع نطاق جرعاتها. فإذا كان الألم حساساً تجاه الأدوية الأفيونية (أي يمكن تخفيفه بالدواء الأفيوني) يمكن الحصول على أثر أكبر عن طريق زيادة الجرعة.

- الأدوية الأفيونية مديدة المفعول (الجرعات المنظمة أو الجرعات البسيطة) تستخدم مع الألم المستقر أو الألم الحاد. وتعطى عادة مرتين يومياً بالفم.

- يمكن استخدام الأدوية الأفيونية قصيرة المفعول وطويلة المفعول للألم المفاجئ أو العرضي بحسب الحاجة (التعاطي عن طريق الفم أو خلال الأغشية المخاطية أو الاستنشاق).

- نادراً ما يكون نقص التهوية مشكلة لأن الألم يحفز المركز التنفسي، ويزداد التكيف مع هذا الأثر الجانبي.

- قد يكون كل من الغثيان والقياء مشكلة وخاصة عند بداية العلاج. ويعالج الغثيان باستخدام هالوبيريدول مع ميتو كلوبراميد (إذا كان هناك ركود معدي)، مع المواد المضادة لـ 5-HT3 (5-hydvxy- triptanirc) (إذا ما سببت الأدوية الأفيونية أيضاً إمساكاً شديداً).

- والإمساك هو احد التأثيرات العكسية الشائعة والمستمرة لأن الأدوية الأفيونية تقوم بتنظيم وظيفة الأمعاء. يؤدي الامتصاص الزائد للماء إلى تصلب البراز، ويمكن علاج ذلك باستخدام مليّنات البراز. وقد تسبب الأدوية الأفيونية تقلصات في الأمعاء، مما يستوجب العلاج باستخدام الأدوية الملينة.

- من الآثار العكسية الأخرى المرتبطة بالأدوية الأفيونية: التهدئة والانزعاج والهلوسة والكوابيس إضافة إلى زيادة العرق والحكة.

- الإدمان على الدواء هو إحدى المشكلات النادرة لأن الموقف يحول دون ذلك عندما تستخدم الأدوية الأفيونية للسيطرة على ألم السرطان الذي يعد سبباً مهدداً للحياة.

- يعد التزايد في الاعتماد على الآخرين في الحركة أحد الأعراض الناجمة عن الأدوية الأفيونية، وهنا يجب ألا يوقف الدواء فجأة لتجنب أعراض انخفاض مستوى هذه الأدوية في الجسم.

- والتكيف مع الأدوية الأفيونية هو إحدى النتائج الشائعة لتعاطيها. وقد يَحُد الألم نفسه من تطور التعود، إلا أن زيادة الألم تستوجب زيادة الجرعة. يمكن التعامل مع التعود عن طريق زيادة الجرعة، أو عن طريق التحول لدواء أفيوني آخر (التعود على مختلف الأنواع مازال غير كامل)، أو تغيير مكان الحقن (الحقن الشوكي)، أو بإضافة أدوية أخرى مثل كيتامين ketamine، وهو مضاد لمستقبلات (NMDA) أو كلونيدين، وهو مادة محفزة للأدرينالين a_2. قد يكون الميثادون فعالاً على نحو خاص حين التعود على الأدوية الأفيونية الأخرى، ربما بسبب آثاره غير الأفيونية (كأن يكون له تأثير بسيط مضاد ل NMDA). ونظراً لحرائك الميثادون الدوائية الصعبة، فإنه لا يعد الدواء الأفيوني الذي يقع عليه أول اختيار.

- تعد كل الأدوية الأفيونية شائعة الاستخدام مواد منشطة للمستقبلات المورفينية في قشر الدماغ، إلا أن لها مسارات دوائية حركية مختلفة (التوافر الحيوي والأستقلاب والمرور عبر الحاجز الدموي الدماغي، والإفراز).

- والطريق المفضل لإعطاء الدواء هو طريق الفم. يمكن

الاعتماد على تناول فينتانيل عبر الجلد عندما يكون الألم مستقراً، وكانت الجرعات المطلوبة من الدواء الأفيوني متوسطة، وكانت الدورة الدموية للجلد طبيعية (أي لا يكون على جلد المريض بقع). يمكن كذلك إعطاؤه عن طريق التسريب المتواصل تحت الجلد، إذا كان المريض لا يستطيع تناول الأدوية عن طريق الفم. ويمكن إضافة أدوية أخرى (مثل مضادات القياء) لحقن المورفين أو أوكسيكودون أو هيدرومورفون تحت الجلد.

– ويمكن إعطاء الأدوية الأفيونية عبر النخاع الشوكي (الجافية أو تحت العنكبوتية) حين تكون الطرق الأخرى غير فعالة. وتزيد عوامل التخدير الموضعي والكلونيدين من فعالية الأدوية الأفيونية.

٣– أدوية أخرى:

– يمكن استخدام الأدوية المضادة للاكتئاب لعلاج كل من الاكتئاب وألم الاعتلال العصبي. وقد درست الأدوية المضادة للاكتئاب على وجه الخصوص في علاج الألم الناجم عن السرطان بعد استئصال الثدي (حيث كانت الأدوية ثلاثية الحلقات فعالة)، وفي ألم الاعتلال العصبي تعد المعالجة بالمواد الكيميائية (حيث لم تكن الأدوية ثلاثية الحلقات فعالة).

إذا كان المريض يعاني ألم الاعتلال العصبي والإحباط يجب اختيار دواء يمكنه أن يخفف كليهما (مثل الأدوية ثنائية المفعول المضادة للاكتئاب التي تثبط امتصاص كل من مادة نورابينفرين ومادة سيروتونين).

– يمكن كذلك استخدام أدوية مضادة للتشنج لتخفيف ألم الاعتلال العصبي. وقد درس كل من الجابابنتين gabapentin والبريجابالين bregabalin في علاج ألم الاعتلال العصبي الناجم عن السرطان (وكانت الأدوية فعالة)، وفي ألم الاعتلال العصبي التالي للمعالجة بالمواد الكيميائية (ولم تكن الأدوية فعالة)، ويجري الآن دراستهما في علاج ألم سرطان العظام. وقد وجدت لكل من جابابينتين وبريجابالين آثار مزيلة للقلق، وهي قد تكون مفيدة في علاج ألم السرطان.

– تقلل أدوية الكورتيكوستيرويد من الاستسقاء والالتهاب وتهدئ الأغشية العصبية. كما قد تكون مفيدة في الألم الناجم عن الاستسقاء (كما في الدماغ أو الحبل الشوكي أو الكبد). كما أنها تخفف من الغثيان وترفع الحالة المعنوية وتفتح الشهية.

– والكيتامين هو مضاد لمستقبلات NMDA يستخدم حقناً تحت الجلد أو داخل الوريد لتخفيف فرط التألم من حقن الأدوية الأفيونية والتعود عليها. يمكن استعماله عن طريق الفم إلا أن توافره البيولوجي في هذه الحالة سيكون بطيئاً ومتغيراً.

الطب الملطف والتعامل مع الألم والأعراض خلال الأيام الأخيرة قبل الوفاة:

الألم:

من الضروري تقويم ألم السرطان والتعامل معه. يعاني العديد من المرضى خلال الأيام الأخيرة قبل الوفاة عدمَ القدرة على التعبير بالكلام عن الألم باستخدام المقاييس المعيارية. وفي هذه المواقف يجب أن تُقَوَّم الإشارات السلوكية مثل تجهم الوجه أو الانعكاس العضلي والألفاظ. ويمكن استبعاد الأسباب الأخرى المحتملة للإحباط مثل الإمساك أو زيادة البول أو الإحباط العاطفي والمعنوي.

قد يواجه المريض صعوبات في تعاطي الأدوية الأفيونية وذلك لعدم قدرته على البلع. ومن الوسائل الأخرى لتعاطي هذه العقّارات تناولها عن طريق جانب الحنك أو تحت اللسان أو من فتحة الشرج أو تحت الجلد أو داخل الوريد. ومن الممكن إنقاص بعض الجرعات في بعض الحالات إذ إن عجز الأجهزة العضوية يؤدي إلى تقليل إفراز الدواء أو المستقلبات الخاصة به أو كليهما معاً، فضلاً عن العوامل الأخرى.

كما قد يحدث التشنج العضلي عند تناول جرعات أكبر من الأدوية الأفيونية، وخاصة عند علاج فشل وظائف الكلى. قد يكون من المفيد تقليل جرعة الدواء الأفيوني أو التحول إلى دواء أفيوني آخر، كما قد يكون من المفيد إضافة دواء مهدئ ومضاد للاكتئاب (بنزوديازيبين).

الأعراض الشائعة الأخرى قبل الوفاة:

١– ضيق التنفس (الزلة): قد يحدث ضيق التنفس عن العديد من الأسباب تشمل التشنج القصبي، والانصباب الجنبي، وانسداد مجرى الهواء، والإفرازات اللزجة ونقص التأكسج. تكون الأدوية الأفيونية هي العلاج المبدئي، وقد تكون الجرعات البسيطة للغاية فعالة في المرضى غير المعتادين عليه. ومن العوامل الأخرى التي يمكن استخدامها موسعات الشعب الهوائية التي تعالج التشنج القصبي، والأدوية المهدئة والمضادة للاكتئاب التي تعالج القلق، والكورتيكوستيرويد للحد من الالتهاب والانسداد. والأكسجين مفيد أحياناً في مريض ناقص التأكسج، ولذلك تكون المراوح التي تحرك الهواء على وجه المريض ذات أثر علاجي وأقل تكلفة.

٢– الهذيان: يجب القيام بتحديد الأسباب القابلة للعلاج

والتعامل معها، بما في ذلك الاضطرابات الاستقلابية والتجفاف (فقدان السوائل). ومن الأدوية المستخدمة لمعالجة الهذيان ما يلي:

● هالوبيريدول haloperidol (دواء مهدئ ومضاد للقياء): ١ إلى ٤ ملغ عن طريق الفم أو في الوريد أو تحت الجلد كل ٦ ساعات (يمكن التكرار كل ساعة بحسب الحاجة في حالات الهذيان الشديد).

● لورازيبام lorazepam (دواء مضاد للقلق): ٠,٥ إلى ٢ ملغ عن طريق الفم أو تحت اللسان أو في الوريد كل ٤ ساعات بحسب الحاجة.

● أولانزابين olanzapine: ٢,٥ إلى ٢٠ ملغ عن طريق الفم قبل النوم، أو قرص ٥ إلى ٢٠ ملغ للذوبان في الفم قبل النوم.

● ريسبيريدون rsperidone: ٠,٥ ملغ عن طريق الفم عصراً، مع زيادة الجرعة بمعدل ٠,٢٥ إلى ٠,٥ ملغ كل ٢ إلى ٧ أيام.

● كلوربرومازين chlorpromazine (دواء مضاد للقياء ومهدئ): ١٢,٥ إلى ٢٥ ملغ عن طريق الفم أو تحت الجلد كل ٤ إلى ١٢ ساعة، أو ٢٥ ملغ عن طريق الشرج كل ٤ إلى ١٢ ساعة (قد يسبب إعطاؤه عن طريق الوريد هبوط الضغط، لذا يجب تفاديه إلا إذا كانت العوامل الأخرى غير فعالة، أو إذا كان الاستعمال عن طريق الفم أو الشرج غير ممكن).

٣- الإفرازات الأخيرة: الإفرازات الأخيرة (وتسمى عادة "حشرجة الموت") هي تراكم الإفرازات الفموية التي عادة ما يتم إخراجها، ولكن يتعذر القيام بذلك حينئذٍ إذ يصبح المريض أكثر ضعفاً. يجب تغيير وضع المريض مع التقليل من سوائل الحقن والسوائل المعوية. وتستخدم العوامل المضادة للكولين لتجفيف السوائل، وهي تشمل:

● أتروبين: ٠,٤ ملغ تحت الجلد كل ١٥ دقيقة.

● سكوبولامين: ١ أو ٢ لصوق سكوبولامين ١,٥ ملغ، أو سكوبولامين ٥٠ ميكروغرام كل ساعة في الوريد أو تحت الجلد.

● جليكوبيرّولات glycopyrrolate: ١ إلى ٢ ملغ عن طريق الفم أو ٠,١ إلى ٠,٢ ملغ عن طريق الوريد أو تحت الجلد كل ٤ ساعات.

الخوف من الوفاة:

يخشى بعض الأفراد عملية الاحتضار، والشعور بالتخلي عن المريض في تلك المرحلة، والخوف من المجهول بعد الوفاة. وقد يستطيع الطبيب تقديم دعم روحي وعاطفي، كما يجب أن يكون بجانب المريض مع من بجانبه من أحبائه. ويقوم بالتشجيع على استعادة الذكريات وسيلة لإضفاء معنى على حياة الفرد.

اعتبارات يجب مراعاتها عند الاعتناء بالشخص المحتضر:

● المريض وأفراد أسرته (الذين يحددهم المريض) هم وحدة الرعاية.

● تساعد توعية أفراد الأسرة بشأن علامات اقتراب الوفاة على الحد من القلق لديهم.

● على الطبيب التعاون مع أفراد آخرين من فريق الرعاية الصحية (مثل المختصين ورجال الدين والممرضات) ليقدموا الدعم العاطفي للمريض المحتضر وأفراد أسرته.

● يجب أن يعمل الطبيب على طمأنة الجميع ويقوم بدور في التهدئة والمواساة.

● يجب احترام ثقافة المريض واحترام اتجاهاته الثقافية وطقوسه.

● يجب أن توضع بالحسبان مرحلة التطور التي يمر بها الأطفال المشاركون في هذا الموقف (المرضى أو الأشقاء أو الأطفال أو الأحفاد) عند التحدث عن الوفاة.

● يجب على الطبيب تعرف أفراد الأسرة الذين قد يتولد لديهم ردود فعل غير معتادة نتيجة للحزن، ويحاول أن يقدم لهم المساعدة والمساندة.

المعالجة بمضادات التولد الوعائي

وعد الشيخ

يحدث انتشار الورم وحدوث النقائل بعبور الخلايا السرطانية للأوعية اللمفاوية والدموية ودورانها في المجرى الدموي؛ لتغزو وتنمو ضمن الأنسجة الطبيعية في أماكن أخرى، وقد بيَّنت أبحاث السرطان المبكرة تشكل شبكة جديدة من الأوعية الدموية ضرورية لنمو الورم، وتسمى هذه العملية التولد الوعائي angiogenesis، وإن هناك عوامل مشتقة من الورم مسؤولة عن تحريض نمو أوعية جديدة.

وافترض الباحثون أن تثبيط التولد الوعائي قد يفيد لعلاج الأورام؛ مما شجع البحث عن أدوية مضادة للتولد الوعائي anti angiogenesis agent.

عملية التولد الوعائي angiogenic process:

يعتمد تطور الورم وتقدمه على تولد الأوعية الدموية اللازمة لإيصال الغذاء والأكسجين للنمو السرطاني والتخلص من الفضلات، وتحرض الخلايا السرطانية التولد الوعائي في مرحلة باكرة من نشوء الورم بادئةً بتحرير جزيئات تدخل الأنسجة الطبيعية المحيطة تؤدي إلى هجرة الخلايا البطانية الوعائية باتجاه الورم، وتتواسط عواملُ التولد الوعائي هذه أيضاً تكاثر الخلايا البطانية الوعائية وتولد أوعية جديدة للورم.

يتحكم بعملية التولد الوعائي عوامل منظمة إيجابياً أو سلبياً.

تتضمن العوامل المنظمة إيجابياً للتولد الوعائي proangiogenic factors: عامل النمو الوعائي البطاني vascular endothelial growth factor (VEGF) وعامل النمو الليفي الأساسي basic fibroblast growth factor (BFGF) وعامل النمو المشتق من الصفيحات platelet-derived growth factor (PDGF).

وللجينات الورمية المحرضة للتولد الوعائي proangiogenic oncogenes شأن في زيادة التعبير عن العوامل المحرضة للتولد الوعائي وفي نقص العوامل المثبطة للتولد الوعائي.

مثبطات التولد الوعائي angiogenesis inhibitors:

سجلت أول مثبطات التولد الوعائي عام ١٩٨٠، وتضمنت استخدام جرعات منخفضة من الإنترفيرون، وكشف في العقد التالي العديد من المركّبات التي لها خواص مضادة للتولد الوعائي، وإضافة إلى ذلك تم تحديد ٢٨ عاملاً داخلياً مثبطاً للتولد الوعائي.

١- مثبطات التولد الوعائي الداخلية endogenous inhibitors of angiogenesis:

يمكن لمثبطات تولد الأوعية أن تولد جزءاً من بروتينات لا تملك أصلاً هذه الخاصية مثل الـ angiostatin الذي هو جزء داخلي من الـ plasminogen، وكذلك endostatin الذي هو جزء من collagen XVIII. ومن المثبطات الداخلية أيضاً الـ thrombospondin-1 والـ Tumstatin. وقد أظهرت التجارب أن المستويات الطبيعية من هذه المثبطات قد تؤخر نمو الورم، كما يؤدي غيابها إلى تعزيز التولد الوعائي وزيادة نمو الورم حتى مثلين أو ثلاثة أمثال.

تعتمد المعالجة بمضادات تولد الأوعية على أن كلاً من نمو الورم والغزو الموضعي والنقائل تعتمد على التولد الوعائي، وأصبحت الخلايا البطانية للأوعية والمتجددة بالورم هدفاً مهماً في علاج السرطان.

تصنيف العوامل المثبطة للتولد الوعائي: تمت الموافقة على أول مثبط للتولد الوعائي، وهو bevacizumab من قبل FDA بعد دراسة أظهرت فائدته في إطالة البقيا، ومن بعدها وافقت FDA على عدة عوامل مضادة للتولد الوعائي لعلاج السرطان يعرضها الجدول ١.

يمكن تصنيف هذه العوامل في عدة فئات اعتماداً على آلية عملها:

- يثبط بعضها الخلايا البطانية مباشرة، في حين يثبط بعضها الآخر شلال إشارات النقل الخلوي المؤدية إلى التولد الوعائي، أو يحصر قدرة الخلايا البطانية على تحطيم اللحمة خارج الخلوية (ECM).
- تستهدف بعض مضادات التولد الوعائي مباشرة عامل النمو الوعائي (VEGF) من خلال تحييد neutralizing البروتين أو إبطاله. أو تمنع تعبير الورم للعوامل المكونة الوعائية. أو تحصر block مستقبل عامل التولد الوعائي على الخلايا البطانية.
- أخيراً يمكن أن تصنف هذه العوامل المدروسة بحسب درجة قدرتها على المنع: فهناك أدوية تحصر block بروتيناً واحداً مكوناً للأوعية، وأدوية تحصر بروتينين أو ثلاثة بروتينات مكونة للأوعية، أو أدوية تملك طيف تأثير واسع تحصر العديد من منظمات التولد الوعائي. تتمكن هذه

الدواء	الصنف	الهدف الخلوي (cellular target)	سنة الموافقة
bevacizumab	أضداد وحيدة النسيلة Anti VEGF	VEGF	٢٠٠٤
sorafenib	مثبط Raf kinaseو tyrosine kinase	VEGFR2.VEGFR3.PDGFR.Flt3.c-Kit	٢٠٠٥
sunitinib	مثبط للتيروزين كيناز لمستقبل عامل النمو	VEGFR1. VEGFR2. VEGFR3. PDGFR. Flt3.c-Kit. RET	٢٠٠٦
thalidomide	immunomodulatory agent	غير معروف	٢٠٠٦
lenalidomide	immunomodulatory agent	غير معروف	٢٠٠٦

الجدول (١) مضادات تولد الأوعية التي وافقت عليها منظمة الغذاء والدواء الأمريكية U.S. FDA.

الأدوية واسعة الطيف من استهداف منظمات التولد الوعائي أو طرق نقل الإشارة في كل من الورم والخلايا البطانية أو كليهما معاً.

لبعض الأدوية المثبطة للتولد الوعائي وظيفة واحدة فقط مثل الـ bevacizumab. وفي بعضها الآخر تولد الفعالية المضادة للتولد الوعائي واحدة من خصائص أخرى للدواء مثل bortezomib وهو مثبط للـ proteasome ووفق عليه لعلاج الورم النقوي العديد، ووجد مؤخراً أن له فعالية مضادة للتولد الوعائي مثبطة للـ VEGF.

ولبعض الأدوية الفموية الفعالية المضادة للتولد الوعائي من خلال التعبير عن مثبطات التولد الوعائي الداخلية مثل celecoxib الذي يؤدي إلى زيادة مستوى endostatin.

الدواء	الهدف الخلوي cellular target
cetuximab panitumumab trastuzumab	أضداد وحيدة النسيلة EGFR/HER
gefitinib erlotinib	مثبط للتيرزين كيناز لمستقبل EGFR
everolimus temsirolimus	مثبط mTOR
belinostat LBH-589 vorinostat	مثبط histone deacetylase
celecoxib	مثبط cox-2
bortezomib	مثبط proteosome
zoledronic acid	Bisphosphonates
rosiglitazone	مثبط proteosome
bortezomib	مشابه (peroxisome proliferator-activated receptor) PPAR-1
doxycycline	مضاد حيوي

الجدول (٢) يعرض بعض الأدوية التي لها خاصة مضادة للتولد الوعائي بصفة تأثير ثانوي

٢- مثبطات التولد الوعائي المباشرة:

تمنع هذه الفئة من المثبطات الخلايا البطانية الوعائية من الهجرة والانقسام، وتقلل من بقياها بوصفها استجابة للبروتينات المحرضة للتولد الوعائي، وهي أقل احتمالاً لاكتساب مقاومة دوائية؛ لأنها تستهدف الخلايا البطانية الثابتة جينياً.

ومن الأمثلة على هذه الفئة ABT-510 وهو TSP-1 analog مشابه لـ thrombospondin، وتجرى دراسة مثله في سرطان الرأس والعنق. إضافة إلى أدوية أخرى تتداخل مع integrin (جزيئات التصاق مسؤولة عن نقل إشارات مهمة لهجرة الخلايا البطانية للأوعية) التي يمكن لها أن تعزز تحطم الخلايا البطانية الوعائية المتكاثرة.

٣- مثبطات التولد الوعائي غير المباشرة:

تحصر block مثبطات التولد الوعائي غير المباشرة التعبير عن منتجات الخلية الورمية؛ عن طريق تحييد neutralize العامل الذي ينتجه الورم، أو إحصار المستقبل على الخلايا البطانية للأوعية.

وإن معظم مثبطات التولد الوعائي غير المباشرة مصممة لاستهداف سبل نقل الإشارة، ويمكن أن تحصر فعالية واحدة أو اثنتين أو طيفاً واسعاً من البروتينات المحرضة للتولد الوعائي أو مستقبلاتها أو الاثنين معاً.

ومما يحد من المثبطات غير المباشرة أنه مع مرور الزمن يمكن أن تكتسب الخلايا الورمية طفرات تؤدي إلى زيادة التعبير عن بروتينات أخرى محرضة للتولد الوعائي ليست مشمولة بالتأثير المثبط لهذه الأدوية غير المباشرة؛ مما ينجم عنه مقاومة دوائية. ومن الأدوية التي تستهدف سبل نقل الإشارة المؤدية إلى التولد الوعائي يُذكر الـ sorafenib وbenacizumab وsunitinib.

الأدوية الحاصرة لتدرك اللحمة خارج الخلوية drug that block extracellular matrix breakdown:

لما كان تحطم اللحمة خارج الخلايا أساسياً للسماح للخلايا البطانية الوعائية بالهجرة إلى الأنسجة المحيطة والتكاثر لتشكيل أوعية دموية جديدة؛ فإن مجموعة أخرى من الأدوية التي تستهدف إنزيمات MMPs والتي تتواسط تدرك اللحمة خارج الخلوية ECM يمكن أن تثبط التولد الوعائي. ويتم إجراء العديد من الدراسات السريرية على مثبطات هذه الإنزيمات (MMPI) بيد أن النتائج حتى الآن ما زالت مخيبة للآمال؛ والبحث ما زال جارياً.

العوامل المضادة للتولد الوعائي في علاج الأورام البشرية:

١- bevacizumab (Avastin):

هو من الأضداد وحيدة النسيلة الموجه ضد عامل النمو الوعائي البطاني VEGF-A بارتباطه بهذا العامل، ويمنع بذلك ارتباطه بمستقبلاته (Flt-1 وKDR) على سطح الخلايا البطانية الوعائية.

وافقت منظمة الغذاء والدواء في الولايات المتحدة الأمريكية على استخدامه علاجاً مشاركاً مع الطرائق المعتمدة على الفلور في سرطان القولون الانتقالي. في عام ٢٠٠٦ امتد استخدامه بوصفه خطاً علاجياً أول أو ثانياً لسرطان القولون أو المستقيم الانتقالي، واعتمدت هذه التوصيات على تحسن البقيا المهم حين استخدامه مع طريقة FOLFOX مقارنة بـ FOLFOX وحدها.

وفي عام ٢٠٠٦ تمت الموافقة على استعماله لعلاج أورام الرئة غير صغيرة الخلايا وغير شائكة الخلايا المتقدمة موضعياً وغير القابلة للجراحة أو الانتقالية كعلاج مشارك خطاً أول مع carboplatin وpaclitaxel اعتماداً على تحسن البقيا الإحصائي الواضح بين مشاركته وعدم مشاركته مع العلاج الكيميائي.

تأثيراته الجانبية: من هذه التأثيرات: ارتفاع الضغط الشرياني، والبيلة البروتينية وضعف شفاء الجروح في المرضى الذين يخضعون للجراحة خلال العلاج به، أما التأثيرات الجانبية المهددة للحياة (نفث دموي، انثقاب هضمي، حوادث خثارية شريانية)، فتحدث في نسبة قليلة من المرضى لذا يجب مراقبة المرضى الذين لديهم عامل خطورة كبيرة للتأثيرات الجانبية مراقبة دقيقة.

٢- sorafenib (nexavar):

يثبط Raf Kinase كما أنه يثبط فعالية الكيناز لمستقبل عامل النمو الوعائي البطاني VEGFR2،VEGFR3، وأظهر طيفاً واسعاً من التأثيرات في العديد من الأهداف (PDGF,c-Kit, P38) والتي تؤثر في التولد الوعائي للورم.

وافقت FDA على استعماله لعلاج أورام الكلية المتقدمة بصفته أول مثبط عديد للكيناز. كما أنه يستخدم في علاج ورم الخلية الكبدية غير القابل للاستئصال الجراحي والانتقالي.

تأثيراته الجانبية: إسهال وطفح وتوسف وتعب وحاصة وغثيان وقياء وتأثير جلدي في اليد والقدم.

٣- sunitinib (sutent):

له فعالية مضادة للتولد الوعائي ومضادة للورم. يثبط

العديد من مستقبلات التيروزين كيناز. منح موافقة الـ FDA لعلاج أورام اللحمة الهضمية GIST حين ترقي المرض أو عدم تحمل imatinib. كما تمت الموافقة على استعماله لعلاج كارسينوما الخلية الكلوية المتقدم. إضافة إلى فائدته السريرية في الأورام الغدية الصماوية، وورم الثدي، والقولون.

تأثيراته الجانبية: الإسهال، التهاب المخاطيات، تغير إحساس الذوق، تغيرات في الجلد، الوهن: إضافة إلى انخفاض (الجزء الانقذافي) EF للبطين الأيسر، وارتفاع الضغط الشرياني.

٤- thalidomide & lenalidomide:

استخدم التاليدوميد منذ خمسينيات القرن الماضي مهدئاً ومضاد قياء، ونظراً لتسببه بعيوب خلقية وتشوهات في الأطراف لدى حديثي الولادة؛ فقد تم سحبه من الاستخدام في أواخر الستينيات.

أثبت العديد من التجارب قدرة التاليدوميد على تثبيط التولد الوعائي إلا أن آلية عمله مختلفة عن مثبطات التولد الوعائي الأخرى. افترضت آليات عديدة تتضمن إنقاص السيتوكينات في الخلايا البطانية الوعائية وتثبيط تكاثرها وإنقاص معدل الخلايا البطانية الوعائية الجوالة في الدوران أو تعديل جزيئات الالتصاق بين خلايا الورم النقوي العديد وخلايا اللحمة في نقي العظم. كما أن لهذا الدواء خصائص مضادة للالتهاب وخصائص مؤثرة مناعياً immunomodulatory.

تأثيراته الجانبية: صمة وريدية خثارية VTE، واعتلال عصبي، ووسن، وإمساك، وطفح، كما يجب عدم استعماله في فترة الحمل بسبب تأثيراته المشوهة.

ليناليدوميد lenalidomide، وهو مشابه للتاليدوميد: وقد وافقت FDA على استخدامه بالمشاركة مع الديكساميتازون لعلاج المصابين بورم النقي المتعدد MM الذين تلقوا معالجة سابقة واحدة. كما تمت الموافقة على استعماله لعلاج عسر التصنع النقوي MDS.

مقاومة العلاج المثبط للتولد الوعائي:

قد تلاحظ مقاومة مثبطات VEGF في مراحل الورم المتأخرة: إذ يعاود الورم نموه في أثناء المعالجة بعد فترة بدئية من توقف النمو. تتضمن مقاومة مثبطات VEGF إعادة تفعيل التولد الوعائي للورم وزيادة التعبير عن عوامل أخرى محرضة للتولد الوعائي proangiogenic factors؛ مما يستدعي إضافة عامل ثانٍ مضاد للتولد الوعائي يستهدف عوامل النمو الثانوية أو مستقبلاتها المفعلة أو كلاهما.

إضافة إلى أن خلايا الورم التي تحمل تغيرات في الجين P53 قد تخضع لمعدل موت خلوي مبرمج أقل تحت ظرف نقص الأكسجة من الممكن أن يُنقص من الاعتماد على الصبيب الدموي؛ مما ينجم عنه نقص الاستفادة من العلاج المضاد للتولد الوعائي.

أخيراً ومع أنه من المفترض أن الخلايا البطانية ثابتة جينياً؛ فإنها قد تخضع - تحت بعض الظروف - لتغيرات جينية، وتكتسب مقاومة دوائية.

الإسعافات الورمية

محمد قادري

تعرّف الإسعافات الورمية oncologic emergencies بأنها المضاعفات الناجمة عن الورم أو علاجه، والتي تهدد الحياة أو تؤدي إلى نتائج خطرة دائمة إذا لم تعالج آنياً، وقد تظهر هذه المضاعفات حين بداية تشخيص المرض أو في مرحلة العلاج، أو على نحو متأخر نتيجة لترقي المرض أو سمية العلاج المتأخرة.

أولاً- متلازمة انضغاط الوريد الأجوف العلوي:

تنجم هذه المتلازمة عن انضغاط الوريد الأجوف العلوي انضغاطاً خارجياً، أو عن صمة داخل لمعة الوريد نفسه، ومن الأسباب الأساسية لهذه المتلازمة الورم القصبي ٧٥-٨٠٪، واللمفومات ١٠-١٨٪، والأورام الانتقالية ٧٪.

تتضمن **الأعراض والعلامات السريرية** الزلة التنفسية المترقية والسعال والصرير وعسر البلع والدوار والدوام والوسن واضطراب الوعي والصداع وتوسع الأوعية المحيطية والدوران الرادف ووذمة الوجه والعنق وأعلى البطن والصدر، ووذمة الحنجرة والمزمار. وإن لم تقدم المعالجة الفعالة الإسعافية فإن المريض يسير نحو الوفاة بسبب الوذمة الحنجرية أو الوذمة الدماغية وارتفاع الضغط داخل القحف.

غالباً ما يوضع التشخيص الأولي سريرياً، ويتم استكمال الدراسة التشخيصية لتحديد السبب وموقع الإصابة والنمط النسيجي للإصابة باستخدام المقاربات التشخيصية المعروفة. وفي معظم الحالات يفيد البدء بالمعالجة الداعمة غير النوعية - حين وضع التشخيص السريري - بتحسين حالة المريض، ويفسح المجال لإجراء هذه الدراسات الاستقصائية.

المعالجة:

١- **المعالجة الداعمة:** تتضمن إعطاء الستيروئيدات التي تفيد في تحسين الإعراض التنفسية، وحصار الارتكاس الالتهابي المرتبط بالأشعة، كما يمكن استخدام المدرات إلا أن تأثيرها غالباً ما يكون عابراً، أما المميعات وحالات الخثرة فاستخدامها حالياً قيد النقاش.

٢- **المعالجة الشعاعية:** تعد طريقة فعالة في علاج هذه المتلازمة، وتختلف الجرعة الشعاعية باختلاف نوع الورم ومرحلته، وهدف المعالجة شافٍ أو ملطف، تراوح الاستجابة للعلاج الشعاعي عادة بين ٧٥-٩٥٪ وتبدأ خلال أسبوع، وتدوم نحو ٢٠-٢٣ أسبوعاً.

٣- **المعالجة الكيميائية:** وتعد من الخيارات العلاجية لهذه المتلازمة في حالات الأورام الحساسة للعلاج الكيميائي، مثل ورم الرئة صغير الخلايا واللمفومات، كما تعد الخيار المفضل في الحالات التي لا يمكن فيها إعطاء العلاج الشعاعي لأي سبب كان.

٤- **المعالجة الجراحية:** وتستخدم في الحالات الناجمة عن أسباب غير ورمية، أو في حالات المقاومة أو النكس بعد العلاج الكيميائي والشعاعي السابق، وفي معظم الحالات غالباً ما يكون القرار الجراحي - بوصفه إجراء ملطفاً- قراراً انتقائياً.

ثانياً- السطام التأموري:

يشكل السطام التأموري الناجم عن الانصباب التاموري الخبيث نحو ٥٠٪ من حالات انصباب التأمور التي تتطلب تداخلاً علاجياً، وغالباً ما يحدث عند مصاب بورم فترة حياته المتوقعة قصيرة، وأغلب الأورام التي ترافق السطام التأموري هي أورام الرئة والثدي واللمفومات، ولكنه قد يرافق أي ورم.

تتضمن **الأعراض والعلامات السريرية** الزلة التنفسية، والضعف العام، والسعال، والألم الصدري، وتسير هذه الأعراض باتجاه الصورة المعروفة لقصور القلب الاحتقاني، وغالباً ما تحدث الوفاة بقصور قلب احتقاني إذا لم يعالج المريض على نحو مناسب. وتظهر صورة الصدر ضخامة ظل القلب وعدم انتظامه وقد تكون طبيعية، غير أن التصوير المقطعي المحوسب يعد حساساً بإظهار الإصابة ولاسيما الانصباب عالي الكثافة. أما تخطيط القلب الكهربائي فيبدي انخفاض فولتاج القلب مع تبدلات تخطيطية غير نوعية. ويعد تخطيط صدى القلب وسيلةً قليلة الإزعاج تفيد في وضع التشخيص بدقة عالية. أما الفحص الكيميائي والخلوي للسائل فيبدي سائلاً نتحياً وقد يكون مدمى، ويتمتع الفحص الخلوي بحساسية ٥٠-٦٠٪ وبنوعية ١٠٠٪، ومن المهم التمييز بين السطام الورمي الانتقالي وبين السطام بوصفه مضاعفة للعلاج الشعاعي في مريض عولج شعاعياً ناحية التأمور.

تتضمن **المعالجة** إجراء بزل إسعافي، وتفجير التأمور وهو إجراء قد يكون منقذاً لحياة المريض، إلا أنه لا يمنع حدوث النكس، في حين يفيد إيثاق وريقتي التأمور في منع حدوث النكس بنسبة قد تصل إلى ٥٠-٧٥٪، ويمكن حقن المواد

الكيميائية مثل البليومايسين والخردل الآزوتي والثيوتيبا thiotepa، وحقن المواد المشعة مثل الذهب المشع، والفوسفور المشع- في جوف التأمور.

قد تفيد المعالجة الكيميائية الجهازية في التدبير التالي، وأكثر الحالات استجابة هي الأورام الحساسة للعلاج الكيميائي ولاسيما اللمفومات وأورام الثدي في بداية تشخيصها عندما تكون حساسة للعلاج الكيميائي. أما العلاج الشعاعي فيفيد أيضاً في التدبير التالي، ويفيد خاصة في الأورام الحساسة للعلاج الشعاعي، مثل اللمفومات والابيضاضات. أما المقاربات الجراحية فتعد فعالة جداً في التدبير ومنع النكس السريع، إلا أنها تترافق وإمراضية عالية وغالباً ما تكون غير مقبولة لمريض لديه فترة حياة متوقعة قصيرة.

ثالثاً- متلازمة انضغاط النخاع الشوكي الحاد:

تحدث هذه المتلازمة في نحو ١-٥٪ من المصابين بالأورام، وغالباً ما ينجم الانضغاط عن إصابة انتقالية خارج السحايا في ٩٥٪ من الحالات وعادة بسبب إصابة انتقالية فقرية، ولكن قد يحدث نتيجة انتقالات ورمية إلى المسافة فوق الجافية من دون إصابة الفقرات إصابة صريحة، كما قد يحدث أحياناً في ٥٪ من الحالات نتيجة إصابة ورمية ممتدة داخل السحايا أولية أو انتقالية، وأكثر الخباثات ترافقاً لانضغاط النخاع الحاد هي أورام الثدي والرئة والموثة.

الأعراض والعلامات السريرية والتشخيص والإنذار:

قد تحدث الأعراض على نحو مفاجئ أو تدريجي، والتتابع الأكثر شيوعاً هو ظهور الألم الظهري الذي يزداد تدريجياً، يليه الضعف والاضطرابات الحسية، ثم تحدث اضطرابات الجملة العصبية المستقلة واضطراب عمل المصرات، وتنتهي الصورة السريرية بالشلل التام تبعاً لمستوى الانضغاط. يتم التشخيص غالباً سريرياً ويتم تحديد السبب ومستوى الإصابة ودرجة الانضغاط باستكمال الدراسة الشعاعية، ويعد الرنين المغنطيسي مع الحقن الوسيلة المثلى في التشخيص في حين تعد بقية طرائق التشخيص، مثل التصوير البسيط والتصوير المقطعي المحوسب وتصوير القناة الشوكية الظليل وومضان العظام إجراءات متممة أو بديلة حين عدم إمكان إجراء التصوير بالرنين المغنطيسي لأي سبب كان. يعتمد الإنذار على الحالة العصبية حين بدء العلاج، وعلى نوعية الورم المسبب وحساسيته للعلاج الشعاعي.

المعالجة:

١- الستيروئيدات: يجب أن تبدأ المعالجة بالستيروئيدات لكل مريض يشتبه بإصابته بانضغاط نخاع حاد، وتبدأ المعالجة بجرعة ١٠-٢٠ملغ ديكساميتازون، ويفضل بعضهم البدء بجرعة عالية بنحو ١٠٠ملغ، ثم تتابع المعالجة بـ ٤ ملغ/٦ساعات وتؤدي هذه الخطة في معظم المرضى إلى تحسين الحالة العصبية وزوال الألم سريعاً، وإن لم تستجب الحالة للعلاج ترفع الجرعة إلى ٦٤ ملغ/يوم لإنقاص الاعتلال العصبي وإثبات عدم حدوث احتشاء نخاع تام.

٢- المعالجة الجراحية: يجب إجراء استشارة جراحة عصبية إسعافية لكل مريض يشتبه بإصابته بانضغاط نخاع حاد والتفكير بإجراء الجراحة لإزالته ولاسيما في **الحالات التالية:**

- وجود كسر متبدل أو قطع عظمية ضمن القناة الشوكية، أو انخماص تام في الجسم الفقري، أو عدم ثبات النخاع.
- الآفات المقاومة للأشعة.
- عدم وجود تشخيص نسيجي سابقاً.
- شلل حاد أو انسداد القناة الشوكية التام بتصوير النخاع والمريض مازال ضمن زمن الإصابة القابلة للتراجع.
- عدم الاستجابة الأولية للستيروئيدات والمريض ضمن زمن الإصابة القابلة للتراجع.
- تقدم الانضغاط وتفاقمه مع تطبيق العلاج المثالي بالأشعة والستيروئيدات، أو نكس في موقع معالج شعاعياً سابقاً.
- الانضغاط الرقبي العلوي مع خطورة حدوث قصور تنفسي على نحو واضح.

وهناك ميل حالياً لتجنب الجراحة والاحتفاظ بها لحالات انتقائية جداً بسبب الإمراضية العالية والوفيات ولا سيما في غياب الفرق الواضح في نسبة المرضى الذين يستفيدون من الجراحة أكثر من الأشعة، وغياب الفرق في نسبة البقيا.

٣- المعالجة الشعاعية: وتعد حالياً المعالجة الأولية التقليدية لمعظم المصابين بهذه المتلازمة بسبب مرض ورمي حساس للأشعة، كما تستخدم المعالجة الشعاعية علاجاً متمماً بعد الجراحة ورفع الانضغاط جراحياً.

٤- المعالجة الكيميائية والهرمونية: تستطب في المصابين بأورام حساسة جداً للعلاج الكيميائي أو الهرموني، وتستخدم عادة بالاشتراك مع الطرق العلاجية الأخرى.

رابعاً- متلازمة الانحلال الورمي:

تنجم هذه المتلازمة عن تحرر المكونات داخل الخلوية إلى الدم تحرراً سريعاً مؤدية إلى تراكيز عالية جداً واضطرابات

استقلابية مهددة للحياة، قد تؤدي إلى القصور الكلوي والموت بالاضطراب الاستقلابي. تتطور هذه المتلازمة على نحو أكثر شيوعاً في طور النمو السريع لحالات اللمفوما والابيضاضات ولاسيما بوجود تعداد كريات بيض عالٍ، وعلى نحو أقل شيوعاً في الأورام الصلبة، وغالباً ما تحدث بعد معالجة كيميائية فعالة لخباثة حساسة جداً للعلاج، وقد تحدث أحياناً بعد المعالجة الشعاعية أو المعالجة بالستيروئيدات أو العلاج الهرموني أو العلاج المناعي بالأنترفيرون.

تتظاهر هذه المتلازمة **سريرياً** بالأعراض والعلامات الخاصة باضطراب الشوارد، إضافة إلى شح البول، والصورة السريرية المعروفة للقصور الكلوي الحاد. ويعتمد التشخيص على القصة السريرية وعلى الموجودات المخبرية التي تتضمن ارتفاع حمض البول في الدم والبول، وارتفاع فوسفور الدم، وبوتاسيوم الدم، وانخفاض كلس الدم، وارتفاع درجة حموضة البول، واليوريا الدموية وكرياتينين المصل.

يجب أن يكون تدبير هذه المتلازمة وقائياً بالدرجة الأولى، بتحديد المريض ذي الخطورة العالية لحدوث هذه المتلازمة وتدبيره وقائياً بالإماهة الكافية، وقلونة البول، وإعطاء مثبطات تشكل حمض البول قبل البدء بالمعالجة الكيميائية ولمدة ٣-٤ أيام بعدها مع مراقبة الشوارد ووظائف الكلية وعيار حمض البول بتواتر ومدة تعتمدان على الحالة السريرية وخطورة الإصابة. أما التدبير العلاجي فيتضمن الإماهة الكافية، وإصلاح الاضطراب الشاردي بحسب نوعه ودرجته، والتحال الدموي حين حدوث القصور الكلوي.

خامساً- ارتفاع كلسيوم الدم:

يعد أكثر الحالات الاستقلابية شيوعاً في المصابين بالأورام، ويصادف بنسبة قد تصل إلى ١٠-٢٠٪ من المرضى. وأكثر الأورام المسببة الورم النقوي العديد، وسرطان الثدي والرئة والكلية والموثة واللمفومة وأورام الرأس والعنق، وقد يرتبط أحياناً بتحرر بعض المواد مثل الهرمونات المشابهة لـ PTH، والبروستاغلاندينات، والعامل المحرض لناقضات العظم.

يتظاهر ارتفاع كلسيوم الدم بأعراض وعلامات عصبية كالضعف العضلي واعتلال العضلات والدوار والسبات ونقص التأتر (التأتر myotonia)، وأعراض وعلامات قلبية كبطء القلب واضطرابات النظم الأذينية أو البطينية، وأعراض وعلامات هضمية كالغثيان والقياء والإمساك وعسر الهضم وأحياناً التهاب المعثكلة، وأعراض وعلامات كلوية كتعدد البيلات والتكلس الكلوي، إضافة إلى أعراض عامة كالتعب العام ونقص الشهية والتجفاف.

يوضع **التشخيص** اعتماداً على القصة والفحص السريري والفحوص المخبرية، إذ يرتفع كلسيوم الدم في حين يكون الفوسفور طبيعياً أو منخفضاً، ويكون PTH المصل منخفضاً أو غير قابل للتحديد، ويكون ١,٢٥ دي هيدروكسي فيتامين D طبيعياً أو منخفضاً. أما **المعالجة** فيجب فيها **تقسيم المرضى إلى قسمين:**

١- **المريض اللاعرضي** مع ارتفاع كلسيوم دم معتدل أقل من ١٢ ملغ/دل: ويعالج من دون استشفاء، بمراقبة كلسيوم الدم الدورية، ومراقبة تطور الأعراض والعلامات، والتشجيع على الإماهة الفموية، والحركة، وإيقاف الأدوية المؤدية إلى ارتفاع الكلسيوم إن أمكن.

٢- **المريض العرضي** أو المصاب بارتفاع كلسيوم دم شديد أكثر من ١٢ملغ/دل: يجب علاجه في المستشفى بالإماهة الوريدية الكافية، ويفضل المحلول الملحي لدعم الإفراز البولي للكلسيوم، واستخدام مدرات العروة لمنع زيادة الحجم ودعم الإفراز البولي للكالسيوم، مع مراقبة الشوارد ووظائف الكلية والصبيب البولي، واستخدام (الـ bisphosphonate) الذي يثبط الانحلال العظمي، ويثبط عمل ناقضات العظم، كما يمكن استخدام الستيروئيدات ولاسيما في الأورام الحساسة للهرمونات.

في **الحالات المعندة** على المعالجات السابقة يمكن اللجوء إلى المعالجة بالكالسيتونين Calcitonin أو نترات الغاليوم gallium nitrate أو البليكامايسين plicamycin or mithramycin، ويعد دوماً علاج المرض الأساسي المسبب التدبير النوعي المزمن طويل الأمد لارتفاع كلسيوم الدم.

سادساً- ارتفاع الضغط داخل القحف:

ارتفاع الضغط داخل القحف مضاعفة عصبية شائعة في المصابين بالأورام ولاسيما الأورام التي تصيب الجهاز العصبي سواء مباشرة أم على نحو غير مباشر، ويحدث ارتفاع الضغط داخل القحف بآليات إمراضية وأسباب مختلفة.

الأسباب والآلية الإمراضية:

١- **ارتفاع الضغط الناجم عن زيادة حجم البرانشيم الدماغي:** تعد النقائل الدماغية السبب الأكثر شيوعاً لارتفاع الضغط داخل القحف في المصابين بالسرطان، ولاسيما إذا رافقها النزف ضمن النقائل، كما تسبب الأورام الدماغية الأولية ارتفاع الضغط بسبب زيادة حجم البرانشيم الدماغي أو بآلية تعويق جريان السائل الدماغي الشوكي.

٢- **ارتفاع الضغط الناجم عن خلل في آلية تشكل السائل**

الدماغي الشوكي أو ارتشافه: ويصادف هذا النمط من ارتفاع الضغط في المرضى المعالجين شعاعياً على الدماغ، وبعد فترة طويلة من نهاية المعالجة نتيجة لتليف الضفائر العنكبوتية تليفاً متأخراً، كما يصادف في المرضى المصابين بالتهاب السحايا الورمي، وفي المرضى المثبطين مناعياً، والمصابين بالتهاب السحايا الخمجي الانتهازي، ويصادف أيضاً مرافقاً بعض الأورام الأولية في الدماغ وبآلية غير مفسرة أحياناً، وقد يصادف مرافقاً بعض المعالجات الكيميائية.

٣- ارتفاع الضغط الناجم عن تعويق الجريان الوريدي: قد تتظاهر حالة الاستعداد للتخثر في المصابين بالأورام بخثار جيوب وريدية. يعد ارتفاع الضغط داخل القحف المظهر الوحيد لخثار الأوردة الدماغية في نصف المرضى المصابين به. وقد يحدث ارتفاع الضغط داخل القحف نتيجة تعويق الجريان الوريدي بأسباب غير خثارية، مثل انسداد الجيوب الوريدية الدماغية أو تضيقها بسبب الكتل السحائية الأولية أو الانتقالية، أو بسبب الانتقالات الورمية في قاعدة الجمجمة أو بسبب إعاقة الجريان الوريدي خارج القحف كما في متلازمة انضغاط الوريد الأجوف العلوي.

الأعراض والعلامات السريرية والتشخيص:

الصداع والغثيان والقياء وخاصة الصباحي، هو الثلاثي المعروف لهذه المتلازمة، ومع ارتفاع الضغط داخل القحف تزداد الأعراض ويحدث اضطراب الوعي، وبالنهاية يدخل المريض إذا لم يعالج في سبات تام.

يكشف **الفحص السريري** وجود وذمة حليمة العصب البصري في نصف المرضى، وقد يكون هناك شذوذ عصبي موضع يفيد في تحديد المراكز العصبية المصابة، وقد يرتفع الضغط داخل القحف ارتفاعاً تدريجياً مترقياً ببطء شديد وتظهر هنا أعراض قليلة غير وصفية أو يكون لاعرضياً.

يعتمد **التشخيص** على القصة والفحص السريري وتفيد الدراسات الاستقصائية الأخرى في تأكيد الانطباع السريري وتحديد العامل المسبب، والتصوير المقطعي المحوسب من دون حقن المادة الظليلة هو الوسيلة التصويرية الأكثر توافراً وسرعة وهي كافية لإظهار علامات الضغط داخل القحف على نحو عام. أما التصوير بالرنين المغنطيسي مع الحقن فهوالوسيلة الفضلى لتحديد العامل المسبب والآلية الإمراضية المسببة.

المعالجة:

يتطور ارتفاع الضغط داخل القحف في معظم المرضى تدريجياً خلال أيام أو أسابيع مما يتيح الوقت الكافي لإجراء الدراسات الاستقصائية اللازمة ومن ثم البدء بالعلاج النوعي الجذري، إلا أن هناك بعض الحالات الإسعافية التي تتطلب التدخل الجراحي العصبي الآني.

يوضع المريض في وضعية الاستلقاء مع رفع الرأس والجذع العلوي فوق سوية الجسم، ويجب الحفاظ على اسمولية المصل بالحدود العليا الطبيعية، ويوصى بالمحاليل الملحية معادلة التوتر للإماهة، وتستخدم خافضات الحرارة لعلاج الترفع الحروري، ويجب مراقبة الضغط الشرياني وتجنب التغيرات المفاجئة فيه، كما يجب مراقبة شوارد الدم والحفاظ عليها ضمن الحدود الطبيعية. والستيروئيدات فعالة في التدبير الأولي لارتفاع الضغط داخل القحف ولاسيما المرافق للوذمة الوعائية. والإدرار الحلولي بتسريب المحاليل مفرطة الحلولية كالمانيتول علاجاً بديلاً أو متمماً للستيروئيدات، ويستخدم مع مراقبة اسمولية المصل، ولكن غالباً ما يكون تأثيره عابراً ويجب إيقاف إعطائه حين تجاوز اسمولية المصل الحدود الطبيعية.

في الحالات المرافقة لتغير الحالة الذهنية واضطراب الوعي يجب قبول المريض في وحدة العناية المركزة العصبية، وأسرع طريقة لخفض الضغط داخل القحف هي تنبيب المريض ووضعه على التهوية الآلية المفرطة مع خفض PCO2 لحدود ٢٥-٣٠ ملم زئبقي، ولكن تأثير فرط التهوية المذكور غالباً ما يكون عابراً مما يستدعي البدء بالعلاجات الأخرى على نحو مواقت.

يعد استسقاء الدماغ الانسدادي حالة جراحية عصبية إسعافية تستدعي التدخل الجراحي السريع بإجراء تحويلة (شنت) خارجية بطينية مؤقتة، أما التحويلة الداخلية البطينية الصفاقية الدائمة فتجرى حين يكون سبب الانسداد غير قابل للعلاج علاجاً جذرياً.

إن المعالجة النوعية الجذرية طويلة الأمد لارتفاع الضغط داخل القحف هي معالجة العامل المسبب والآلية الإمراضية المسببة باستخدام طرق المعالجة المختلفة الجراحية، والشعاعية والكيميائية، والمناعية.

مضاعفات المعالجة الورمية

احمد علي باشا

أولاً- الأخماج التالية للمعالجة الورمية:

تعدّ الأخماج المرتبطة بعلاج الأورام سبباً مهماً من أسباب الوفيات في المصابين. إضافة إلى أن السرطان نفسه يزيد من احتمال التعرض للأخماج. عدَّ نقص العدلات - ولعقود طويلة - عامل خطر أساسياً لحدوث الأخماج في المصابين بالسرطان، وقد ساعد تطوير طرائق جديدة لتوقع حدوث نقص العدلات ومنعها ومعالجتها على تحسين نتائج العلاج. وبعد التطور الكبير الذي حدث مؤخراً في مجال الصادات عاد من غير الشائع عالمياً موت المرضى - المصابين بابيضاض الدم الحاد أو المرضى الذين زرعت لهم الخلايا الجذعية - بسبب الأخماج في مرحلة نقص العدلات.

إذاً **أين تكمن المشكلة؟**

تكمن المشكلة في أن معظم الدوريات العلمية المهتمة بمضاعفات المعالجة السرطانية - ولاسيما قبل عام ٢٠٠٨- اهتمت اهتماماً كبيراً بالمصابين بنقص العدلات مع تجاهل الأسباب الأخرى لهذه الأخماج تجاهلاً غير مسوّغ، وكمثال واقعي - للمرضى غير المصابين بنقص العدلات وهم مع ذلك عرضة للأخماج بمختلف أنواعها - يمكن ذكر المرضى الذين أجري لهم زرع خلايا جذعية دموية ذاتي وهم في طور تعافي العدلات، ويحتاجون إلى علاج مركز مثبط للمناعة لمنع تفاعل الغرسة ضد المضيف. كما يذكر أن طيف العضويات التي قد يصاب بها المريض المصاب بنقص العدلات يختلف على نحو واضح عن العضويات التي قد يصاب بها المريض المعالج بالعلاجات المثبطة للمناعة.

عوامل الخطر:

هناك بعض عوامل تزيد من خطر حدوث الأخماج في المصابين بالأورام، **منها:**

١- **العوز المناعي المرافق ورماً أولياً** مثل المصابين بنقص العدلات الناجم عن خلل تنسج النقي، والمصابين بنقص غاما غلوبولين الدم المرتبط ببعض أنواع الابيضاضات المزمنة.

والجراثيم المسببة الأكثر شيوعاً هي: العنقوديات المذهبة والعقديات المخضرة والمكورات المعوية من إيجابية الغرام، والإشريكية القولونية والكلبسيلة والأمعائيات والزوائف من سلبية الغرام وكلٌ من فيروسات الحلأ والفيروسات المخلوية التنفسية وفيروس النزلة الوافدة أ وب والفيروسات نظيرة النزلة الوافدة، وكل هذه أسباب مبكرة للخمج، أما المبيضات البيض فتعدّ سبباً متأخراً له.

٢- **أذية الأغشية المخاطية** قد يكون لها شأن مهم بسبب انهيار الحاجز الأساسي أمام المتعضيات؛ مما قد يجعل النبيت الجرثومي الذاتي ممرضاً بالطريق المعدي المعوي أو التنفسي أو التناسلي البولي.

٣- **استئصال الطحال أو فقد الطحال الوظيفي** كتشعيع الطحال والمعالجة المركزة المثبطة للمناعة التي قد تعرض المريض للإصابة بالمكورات الرئوية.

٤- **استخدام الستيروئيدات القشرية** والعوامل الأخرى السامة للمفاويات كالفلودارابين fludarabine والألمتوزوماب وبعض الأضداد وحيدة النسيلة المؤثرة في اللمفاويات حين استعمالها فترة طويلة.

٥- **اغتراس الخلايا الجذعية المولدة للدم،** ولا بد من الإشارة إلى أن خطر الزرع الذاتي في إحداث الخمج أقل من الزرع الغيري، وفي كلتا الحالتين يحدث الخمج بفيروس الحلأ وابشتاين بار والحلأ النطاقي والمستخفيات والمبيضات والنوسجات والفيلقيات Legionella وغيرها.

التقييم الأولي والعلاج:

يجب أن يشمل التقييم الأساسي للمصابين بحمى نقص العدلات عد عناصر الدم عداً تفريقياً واختبارات وظائف الكبد والكلية والبيليروبين وشوارد المصل وتركيز الأكسجين وفحص البول والراسب وفحص البراز وزرعه وصورة للصدر حين وجود أعراض خمج صدري أو علاماته ولو أن الصورة قد تكون سلبية الموجودات. ومع وجود الخمج في المصابين بنقص العدلات؛ يجب أن يشمل التقييم أيضاً إجراء زرع عيّنتي دم وزروعاً للمفرزات المختلفة وفقاً للأعراض. **ويجب أن يلحظ المعالج العوامل التالية:**

نوع المتعضيات المشكوك بها وعوامل خطر إصابة المريض بالخمج والحالة العامة غير الثابتة والتحسس الدوائي والقصة الدوائية السابقة والحالية مشتملة الصادات الحيوية المستعملة، وموقع الخمج؛ وأخيراً أهمية التغطية الجيدة والواسعة بالصادات التي يجب أن تغطي أيضاً الزوائف Pseudomonas، كما يجب الانتباه إلى الأخماج المكتسبة في المستشفيات والناجمة عن القثاطر والأدوات الطبية الغازية الأخرى وإعطاء الأنظمة الغذائية المناسبة للمرضى الخارجيين المصابين بالأخماج المحرضة بالعلاج السرطاني.

المقاربة الأولى هي العلاج الوريدي الأحادي بالإيمبنيم imipenem أو الميروبنيم meropenem أو السفتازيديم ceftazidime أو السفبيم cefepime أو البيراسلين piperacillin أو تازوباكتام tazobactam كما تعطى الأدوية التي قد تفيد في علاج الأخماج المسببة بعضيات إيجابية الغرام، ومنها:

اللينوزوليد والتايغاسيكلين والفانكومايسين vancomycin وغيرها.

من المفيد ترتيب برنامج علاج المصابين بخمج نقص العدلات بملاحظة أن المرضى من هذا النوع غالباً ما يكونون ضمن فترة العلاج الكيميائي بالجرعات العالية؛ لذا يجب تدبير الحالة بأقصى ما يمكن من الاهتمام حتى لو اضطر الطبيب إلى قبول المصاب في وحدة العناية المركزة.

يمكن إجمال خطوات العلاج والتدبير بما يلي:

١- إعطاء الأكسجين (حين اللزوم).

٢- تأمين المدخل الوريدي.

٣- تنظيم السوائل تنظيماً دقيقاً تتأكد فيه من الحفاظ على الحجم الدوراني وعلى صبيب بولي مناسب (٠,٥ مل/كغ/ساعة أو أكثر) في الوقت نفسه، ويفضل تجنب القثطرة إلا في حال الحاجة إليها لمراقبة توازن السوائل.

٤- العلاج بالصادات الحيوية يجب أن يبدأ بأسرع ما يمكن مع التشديد على عدم الحاجة إلى انتظار إثبات وجود نقص العدلات إذا كان المريض يعاني انخفاضَ الضغط الشرياني (الضغط الانقباضي أقل من ١٠٠ ملم ز) وتسرع القلب (عدد الضربات أكثر من مئة بالدقيقة) والترفع الحراري لـ ٣٨ درجة مئوية أو أكثر خلال ٤ أسابيع من شوط علاج كيميائي سام للخلايا؛ والحالة السريرية السيئة حتى بغياب الحمى.

٥- يجب مراقبة ما يلي كل ساعة حتى الاستقرار السريري ثم كل أربع ساعات: الحرارة ومعدل التنفس وضغط الدم والنبض وتركيز الأكسجين والحصيل البولي.

تصاب الأغشية الواقية للطرق التنفسية والهضمية، وتسمح بذلك لأنواع مسيطرة من الميكروبات بالدخول إلى الدوران الدموي، ويجب إعطاء ما يلي:

البدء بإعطاء معالجة ثنائية بالصادات تتضمن Bi-antibiotherapy:

أ- السيفالوسبورينات جيل ثالث أو جيل رابع مثل سفتازيديم / سفترياكسون/ سيفوتاكسيم.

ب- الأمينوكليكوزيدات مثل الأميكاسين أو الجنتاميسين. ويمكن استبدال الإيميبنيم بالسيفالوسبورينات.

يجب البدء بالفانكومايسين الوريدي ١غرام مرتين يومياً كجزء من العلاج حين وجود خمج مرتبط بالقثاطر أو حين يثبت إصابة المريض بخمج بالعنقوديات الذهبية متعددة المقاومة، ويعدّ التيكوبلانين teicoplanin الوريدي بديلاً من الفانكومايسين في حال وجود قصور كلوي إذا تحسس المريض للفانكومايسين أو عند العلاج في البيت؛ نظراً لأن جرعته وحيدة، ولا حاجة إلى مراقبتها أو حين وجود اضطراب الوظيفة الكلوية.

يجب التفكير بإضافة الميترونيدازول ٥٠٠ ملغ ٣ مرات يومياً حين وجود إسهال أو خمج فموي سني أو حول الشرج أو ألم بطني، ويجب إضافة عامل مضاد للفطور (وهي عادة المبيضات والرشاشيات) بعد ٧٢ ساعة مثل (الأمفوترسين-ب، الأمفوترسين- ب الليبوزومي، الفوريكونازول، الكاسبوفنغين) في الحالات التي يكون فيها المريض:

أ- معالجاً بشدة بالعوامل الكيميائية.

ب- انخفاض تعداد العدلات لأكثر من أربعة عشر يوماً.

ج- وجود شك بإصابته بخمج فطري سابق.

د- وجود ارتشاحات - على صورة الصدر البسيطة - تطورت في أثناء العلاج بالصادات. ولا بد من تعديل العلاج على ضوء نتائج الزرع. ويجب استخدام العوامل المنبهة لمستعمرات كثيرات النوى granulocyte - colony- stimulating factor (G-CSF) في المصابين بنقص العدلات المصابين بالحمى حين وجود خطورة شديدة مرتبطة بالخمج أو بوجود عوامل إنذارية وتوقعية سيئة من حيث النتائج (العمر > ٦٥ سنة ونقص عدلات طويل المدة أو شديد وذات رئة وانخفاض الضغط الشرياني وقصور الأعضاء المتعدد).

وعند التأكد من وجود أصابة فطرية يجب مشاركة المعالجة المضادة للفطور بمضادات الفيروسات فموياً أو وريدياً وهو الأفضل.

ولا بد من التشديد أخيراً على ضرورة العناية بالنظافة الشخصية وغسل اليدين الجيد كعوامل مساعدة على الوقاية من الأخماج.

ثانياً- فقر الدم المحرض بالعلاج الكيميائي:

يعد فقر الدم حالة شائعة في المصابين بالأورام، ويعالج بنقل الكريات الحمر الموضبة أو بإعطاء العوامل المحفزة لعناصر إنتاج الكريات الحمر.

تقسم آلية فقر الدم المرافق للأمراض السرطانية إلى ثلاث مجموعات:

الأولى آلية نقص إنتاج الكريات الحمر، والثانية تزايد تحطم الكريات الحمر، والثالثة فقد الدم، وتشخص

بانخفاض تركيز الهيموغلوبين ونقص عدد الحمر أو الهماتوكريت.

قد يكون فقر الدم محرضاً بالعلاج الكيميائي، وقد يكون - وعلى نحو أكثر تعقيداً - مرتبطاً بالاضطرابات المرافقة للسرطان كما في نقص الوظيفة الكلوية وانحلال الدم كما أنه قد يكون عرضاً لأمراض وراثية وعوامل تغذوية، وقد يكون كذلك ناجماً ببساطة عن وجود مرض مزمن في العضوية أو عن مركّب مرضي يشمل بعضاً من هذه العوامل آنفة الذكر.

ولا بد من الإشارة إلى أن الخباثة ذاتها قد تكون سبباً لفقر الدم إما بتثبيط الخلايا السرطانية لعملية توليد كريات حمر جديدة بالسيتوكينات المفرزة من خلايا الورم، وإما بارتشاح النقي بالخلايا الورمية، وإما كذلك بفقد الدم من موقع الورم وإما بعدد من الآليات الأخرى.

والموضوع الشائك في مجال فقر الدم في المصابين بالسرطان هو فقر الدم عند المرضى الذين يتلقون علاجاً مثبطاً للنقي، وهو مثار جدل عميق بين المهتمين بهذا الموضوع يتعلق بأهمية عدم تعريض هؤلاء المرضى ما أمكن إلى كريات حمر مغايرة؛ إذ لا يتعلق العلاج عندهم بمستوى معين للخضاب كما في بقية المرضى، ولكنه أكثر تعلقاً بعوامل متعددة، منها نوع فقر الدم مزمن أو حاد وبالمظاهر السريرية لفقر الدم وبتقدير حاجة النسج إلى الأكسجين.

وبحسب التصنيف الأخير لمنظمة الغذاء والدواء الأمريكية لا يعدّ الإبويتين ألفا epoetin alfa والدارابيويتين ألفا (منشطات السلسلة الحمراء المعتمدة في الولايات المتحدة الأمريكية) علاجين قياسيين للمرضى الذين يراد أن يكون العلاج الذي يتلقونه علاجاً شافياً مثبطاً للنقي، بل يعدّ نقل الكريات الحمر الخيار الأفضل في مثل هذه الحالات.

أما المرضى الذين يتلقون علاجاً غير شافٍ؛ فتكون هذه المركّبات أحد الخيارات المطروحة، وهذا ما يدفع إلى الإشارة إلى أهمية دراسة كل حالة على حدة لتقييم قابلية المريض للاستجابة لمثل هذا النوع من العلاجات.

لا بد من تقييم الأعراض تقييماً دقيقاً في المرضى المصابين بفقر الدم المحرض بالعلاج الكيميائي بغض النظر عن تلقيهم كداسة الكريات الحمر، ويشمل هذا التقييم الأعراض الفاعلة والمنفعلة مثل تسرع القلب والتنفس والزلة والتعب المرافقين لفقر الدم وغيرها من الأعراض مثل سوء الحالة العامة والأداء الوظيفي للعضوية، وبذلك يتم وضع المرضى في زمر مختلفة، ولكل منها فئاتها الفرعية ومقاربتها المختلفة.

تسبب الأدوية المستخدمة في علاج الأورام فقر الدم بعدة طرق، منها التأثير في تصنيع الكريات الحمر وسلائفها مباشرة في نقي العظم، ومن الشائع هنا حدوث نقص العدلات أو الصفيحات قبل انخفاض الكريات الحمر؛ وذلك لأن مدى عمر الكريات البيض المعتدلة والصفيحات أقل من مدى عمر الكريات الحمر.

أثبتت الدراسات أن المصابين بسرطان الرئة والخباثات التناسلية أكثر احتمالاً للإصابة بفقر الدم المرتبط بالعلاج الكيميائي، وأشارت هذه الدراسات إلى أن البرامج المعتمدة على البلاتينيوم والتي تستعمل على نحو واسع في سرطان الرئة والمبيض وأورام الرأس والعنق تحرض حدوث فقر الدم بآلية مشتركة بين السمية الواقعة على نقي العظم والسمية الكلوية وأن هذه السمية تزداد بارتفاع عدد دورات العلاج الكيميائي المطبقة على المريض.

ولا بد من القول أخيراً: إن تصحيح فقر الدم المحرض بالعلاج الكيميائي في المصابين بالأورام؛ قد يكون حاجة ملحة لإنقاذ العضوية أو لتحسين الأعراض لتحسين نوعية الحياة، لكن لابد كذلك من أن تؤخذ بالحسبان مخاطر نقل الدم التي تشمل قصور القلب الاحتقاني والأخماج المنتقلة بنقل الدم والآثار التحسسية لنقل الدم والعوامل التفاعلية المناعية التي قد يعانيها المريض.

ثالثاً- الغثيان والقياء:

يؤثر الغثيان والقياء المحرضان بالعلاج الكيميائي في نوعية حياة المريض؛ مما يؤدي إلى انخفاض التلاؤم مع العلاج في المراحل اللاحقة كما قد يؤدي إلى اختلال التوازن الاستقلابي وإلى نقص العناية الشخصية للمريض واضطرابات تغذوية وفقد الشهية وسوء الحالة العامة الجسدية والنفسية.

تختلف نسبة الحدوث وشدة الغثيان والقياء بتأثير مجموعة من العوامل، منها نوع المركّبات الداخلة في علاج المريض وجرعتها والنظام الزمني لإعطائها والفواصل بين الجرعات وأخيراً الاختلافات الفردية بين المرضى؛ مما يؤثر في قابليتهم للتعرض للغثيان والقياء مثل العمر والجنس والعلاجات الكيميائية السابقة والاعتياد الكحولي.

يعاني ٧٠-٨٠٪ تقريباً من المرضى المعالجين بالعلاج الكيميائي للسرطان الغثيانَ أو القياء أو كليهما معاً، ويعاني ١٠-٤٤٪ الغثيانَ والقياء التوقعي الذي قد يحدث قبل تناول

الجرعة، وقد يكون ناجماً عن تجربة شخصية سابقة مماثلة. ويعاني المرضى الغثيان أكثر مما يعانون القياء عادة.

ينجم القياء المحرض بالعلاج الكيميائي عن تنشيط سبيل متعدد المراحل يتحكم فيه الدماغ. يشترك في هذا السبيل مركز القياء والبلعوم والسبيل المعدي المعوي ومنطقة قادح trigger المستقبل الكيميائي والقشر الدماغي والعصب المبهم.

والعوامل المضادة للقياء يحصر كل منها طريقاً عصبياً معيّناً يؤثر في الطريق المؤدي إلى القياء، أو تشترك عدة عوامل أخرى مضادة للقياء للوصول إلى النتيجة المثالية. من الجدير بالذكر أنه لا يوجد عنصر وحيد يحمي المريض من جميع مراحل الغثيان والقياء المحرض بالعلاج الكيميائي.

ويبين الجدول (١) بعض العلاجات الموصى بها للغثيان والقياء المحرض بالعلاج السرطاني مصنفة بحسب شدة الأعراض.

رابعاً- الخصوبة:

تفرض كل من الخصوبة والقدرة الجنسية نفسها حالياً بصفة تحديات معقدة تواجه الطبيب والمريض معاً في أثناء العلاج الكيميائي وبعده؛ لما لهما من آثار نفسية ومادية واقعية على نمط حياة المرضى عموماً وفي مجتمعاتنا خاصة.

قد يؤثر كلٌ من السرطان وعلاجه في الوظيفة الإخصابية والجنسية كما في الأورام الخصوية والمبيضية والموثية والرحمية وغيرها، كما قد يؤثر استئصال العقد خلف الصفاق في سرطانات الخصية والقولون في بعض الوظائف الجنسية، ومن الجدير بالذكر أن أورام الغدة النخامية والوطاء قد تؤثر على نحو فعال في إفراز الغونادوتروبين (الموجهات القندية).

تؤدي معالجة الأورام السرطانية عند الرجال بالمركّبات البلاتينية والعوامل المؤلكلة وبالتشعيع إلى قلة النطاف أو انعدامها ولأمد طويل، وتؤدي معالجة النساء بهذه الزمر الدوائية نفسها إلى العقم وإلى الإياس المبكر.

وفيما يلي بعض الأدوية التي تؤثر في الوظائف الجنسية عند الرجال:

- الزمرة عالية التأثير: منها الـ BCNU & CCNU والكلورامبوسيل والسكلوفوسفاميد بجرعات تراكمية والاكتينومايسين د والايفوسفاميد وتشعيع الخصية وغيرها.
- الزمرة متوسطة التأثير: دوكسوروبسين، فنبلاستين، فنكرستين.
- الزمرة ذات التأثير المنخفض (تأثيرات مؤقتة في تعداد النطاف بالجرعات التقليدية): بليومايسين، ديكاربازين، ٥- فلوريوراسيل، ٦- ميركابتوبيورين، ميتوتركسات.

أما الأدوية التي تؤثر في الوظائف الجنسية عند النساء؛ فتضم السكلوفوسفاميد، ميلفالان، بوسولفان، كلورامبوسيل، ميتومايسين سي إضافة إلى التشعيع.

ومن الحلول الحالية والمستقبلية المقترحة لهذه المشكلة:

١- الاختيار الجيد لبرامج (بروتوكولات) العلاج: فاستعمال برنامج (بروتوكول) الـ ABVD مثلاً بدلاً من الـ MOPP لعلاج لمفوما هودجكن خفف على نحو شديد من السمية القندية في فئة واسعة من المرضى.

٢- حماية الأقناد: من التشعيع؛ ولاسيما حين تشعيع الحوض إلا عندما يكون هذا التأثير التشعيعي مطلوباً كما في الورم المنوي.

٣- حفظ النطاف القري (التخزين البارد) إذ يجب التفكير ببنك النطاف قبل علاج المرضى ذوي الخطورة العالية لحدوث العقم.

٤- دراسة خيارات الخصوبة بعد العلاج، فقد اتضح أن ١٥٪ أو أقل من المرضى المتوقع عودة الخصوبة لهم يفشلون في إتمام هذه العودة إلى القيم الفعالة. ومن الممكن اللجوء

الحالات الخفيفة من الغثيان والقياء	- ديكساميتازون فموي أو وريدي - أو بروكلور بيرازين وريدي أو فموي أو ميتوكلوبراميد فموي أو وريدي مع لورازيبام أو من دونه
الحالات المتوسطة	الديكساميتازون الوريدي أو الفموي أو الاونداسترون أو من دون ذلك مع لورازيبام أو من دونه
الحالات الشديدة	ديكساميتازون وريدي أو فموي مع اونداسترون مع لورازيبام أو من دونه

الجدول (١)

إلى بعض التقنيات الحديثة المساعدة لإحداث الحمل ومنها الإخصاب في الزجاج in vitro fecundation (IVF) وحقن النطاف في هيولى البيضة intra- cytoplasmic sperm injection (ICSI).

٥- العلاجات الهرمونية المعيضة (مع ما تحمل هي نفسها من آثار جانبية).

خامساً- الحاصة:

يؤثر فقد الشعر في ثقة المريض بنفسه وتعلقه بالحياة، ويشكل فقده عند المريض علامة أولى لخسارة العضوية كاملة. وفقد الأشعار هو ثالث أكثر التأثيرات الجانبية لعلاج السرطان الكيميائي شيوعاً يلي في ذلك الغثيان والقياء اللذين يحتلان المركزين الأولين من حيث الشيوع.

لا يقتصر سبب فقد الأشعار المحرض بالعلاج الكيميائي على العناصر السامة للخلايا، بل إن بعض العوامل البيولوجية قد تسببه أيضاً.

يجب أن تجرى للمريض بعض الفحوص التي تشمل تعداد الدم العام ووظائف الدرق وأضداد النواة، ويجب استقصاء عوز الزنك وبعض المغذيات الأخرى، والحاصة تميل إلى الظهور في أثناء أسبوعين بعد العلاج الأولي، وتصبح مظاهرها أكثر اكتمالاً خلال شهرين.

وأهم العلاجات الورمية المسببة للحاصة هي التالية مقسمة إلى ثلاث فئات تصاعدية بحسب شدة إحداثها للحاصة.

- **الفئة الأولى:** منها، الفينبلاستين، الفينكرستين، السيترابين.
- **الفئة الثانية:** تضم البليومايسين، السيزيلاتين، السيكلوفوسفاميد وغيرها.
- **الفئة الثالثة:** تضم الداونوروبسين، الدوكسوروبسين.

وهناك العديد من العلاجات التي استخدمت من أجل حماية الأشعار من التساقط ولعلاج مشكلة فقد الأشعار، منها على سبيل المثال:

القبعات ذات الحرارة المنخفضة وقبعة تورنيكوت (اللتان تعملان على تخفيض كمية الدواء الكيميائي الذي يصل إلى الأشعار)، والمينوكسيديل minoxidil، وحقول الكهرباء الساكنة المحرضة المتقطعة، والألفا - توكوفيرول alpha- tocopherol ومحلول الثيول thiol وبعض العوامل التي قد تساعد على تثبيط العامل الكيميائي موضعياً، وبعض الأضداد وحيدة النسيلة. وهناك دواء وحيد يعطى للصلع الناجم عن العلاج الشعاعي خاصة، هو هلام التمبول، ويمكن استعماله لمعالجة الصلع الناجم عن العلاج الكيميائي.

سادساً- التهاب الأغشية المخاطية:

يوصف التهاب الأغشية المخاطية سريرياً بأنه حالة مرضية تصيب الفم والبلعوم الأنفي، تتظاهر باحمرار ووذمة وحثل نسيجي تقود أخيراً إلى التقرح، كما تتضمن تغيرات وعائية وفرط تنسج ظهاري وتدرك كولاجيني وربما حدث عسر تصنع ظهاري. وهي شائعة الحدوث بين المرضى المعرضين للعلاجات الورمية كيميائية كانت أو شعاعية. تتداخل كثير من العوامل في شدة حدوث هذه الظاهرة وتواترها، منها ما يتعلق بنوع المعالجة ومنها ما يتعلق بالمريض نفسه.

يُذكر من العلاجات التي تسبب هذه الظاهرة: العلاج بالتسريب المستمر لـ ٥ - فلورويوراسيل واللوكوفرين، والعوامل المؤلكلة، والتاكسانات، ومضادات الاستقلاب، والمضادات الحيوية للأورام وغيرها، وكذلك العلاج الشعاعي للرأس والعنق.

أما **العوامل المتعلقة بالمريض** فهي العمر > ٦٥ سنة، والجنس، والنبيت الجرثومي، وأخماج الفم، والإصابة بالحلأ البسيط، والحالة التغذوية غير المناسبة، وتعرض الفم للكحول والتدخين.

والأطفال معرضون بنسبة تفوق ثلاثة أمثال البالغين لحدوث التهاب الأغشية المخاطية بسبب معدل انقسام الخلايا القاعدية الأعلى لديهم.

يعاني ٤٠٪ تقريباً من المعالجين بالعلاج الكيميائي للأورام التهابَ الأغشية المخاطية، ويعدّ أكثر من نصف هذا العدد مؤهلين للإصابة بالتهاب شديد ومؤلم قد يجبر الفريق الطبي على تعديل العلاج.

يبدأ العلاج من العناية الجيدة بصحة الفم واستعمال فرشاة أسنان مع معجون أسنان مفلور ٣ -٤ مرات يومياً وصولاً إلى العلاج التنضيري لما يمكن أن يتأثر من العظام (الفك مثلاً) في الحالات الشديدة، ومروراً بالصادات الحيوية ومضادات الألم مع التركيز على أهمية إجراء فحص مسحي كامل للمشاكل الفموية قبل أسبوعين من بدء العلاج الكيميائي كما يجب التفكير بالعلاج الوقائي بالأسيكلوفير للمرضى إيجابيي المصل الذين لديهم نسبة خطر عالية لإعادة تفعيل فيروس الحلأ البسيط.

سابعاً- التهاب المثانة النزفي:

تعدّ ظاهرة النزف المثاني أو ما يسمى اصطلاحاً التهاب المثانة النازف مضاعفة نادرة للعلاج بالأيفوسفاميد أو الجرعة العالية من السيكلوفوسفاميد.

المظاهر السريرية: يكون بدء النزف في أثناء المعالجة أو بعد فترة قصيرة من انتهاء تسريب الأيفوسفاميد أو السيكلوفوسفاميد. يتظاهر التهاب المثانة بالرزام أو بالزحير البولي أو بالبيلة الدموية التي قد تكون مجهرية أو عيانية.

للوقاية من هذه المضاعفة ينصح بالإماهة المناسبة بلترين لكل متر مربع من مساحة سطح الجسم في اليوم؛ وذلك للمحافظة على صادر بولي جيد. واستعمال الميزنا (اليوروميتكسان uromitexan) الذي يعطى وريدياً على نحو مكافئ للجرعة نفسها من الأيفوسفاميد، ويعطى أيضاً عند إعطاء جرعات من السيكلوفوسفاميد.

العلاج: إذا ظهرت بيلة دموية عيانية يجب:

١- إيقاف تسريب الأيفوسفاميد والسكلوفوسفاميد.

٢- زيادة الإماهة الوريدية.

٣- إذا كان هناك خطر وجود خثرات فيجب البدء بغسل المثانة.

٤- إذا استمر النزف تناقش الإجراءات الأكثر تقدماً مع طبيب الجراحة البولية.

ثامناً- السمية الرئوية:

قد تتظاهر السمية الرئوية بارتشاحات رئوية خلالية وسنخية، أو بعقيدات متعددة تشبه الانتقالات على الصورة البسيطة (البليومايسين bleomycin)، أو بتليف رئة محيطي (الكارموستين carmustine)، أو بالوذمة الرئوية (السيكلوفوسفاميد cyclophosphamide)، ونادراً بانصباب الجنب (البوسولفان busulfan).

وقد يؤثر العلاج الشعاعي كذلك في الرئة مسبباً أضراراً جينية وغير جينية في الخلايا الرئوية المنقسمة واللامنقسمة.

وهناك مجموعة من الظروف التي قد تزيد خطر السمية الرئوية المحرضة بالأدوية، منها: الجرعة الكلية، والعمر المتقدم، والعلاج بالأكسجين، وعلاج الرئة الشعاعي المزامن أو السابق، ووجود أمراض رئوية سابقة، وخلل الوظيفة الكلوية.

يشمل علاج السمية الرئوية الناجمة عن العلاج الكيميائي على نحو أساسي الوقاية من حدوثها في الخط الأول، أما إذا حدثت السمية فيعد إيقاف العلاج حجر الزاوية الأساسي علاجياً.

يجب التفكير بإمكانية زرع الرئة في حالات تليف الرئة المتقدم المحدث بالأدوية.

خفّف إعطاء الستيروئيدات القشرية في أثناء العلاج الشعاعي من نسبة الوفيات كما خفّف التليف الرئوي المتأخر.

تاسعاً- السمية العصبية:

قد تتأثر الجمل العصبية المركزية والمحيطية والذاتية على نحو متفاوت بعدد من العوامل العلاجية الورمية، معظم هذه التأثيرات عكوسة، ولكن بعض الأدوية قد تسبب آثاراً غير عكوسة.

يعتمد حدوث السمية العصبية على الجرعة إما بالآلية التراكمية وإما حين إعطاء العلاجات بالجرعات العالية.

ومن العلاجات الكيميائية المسببة للسمية العصبية:

- **قلوانيات الفينكا Vinca-Alcaliod (سميات المغزل):** قد تسبب هذه الزمرة اعتلال الأعصاب المحيطية واعتلال الجملة العصبية الذاتية وتأثيرات في الأعصاب القحفية (ألم الفك السفلي) وتأثيرات في العصب الحنجري الراجع مما يؤثر في وظيفة الحبال الصوتية، تكون هذه الآثار عكوسة على نحو عام، ولكن الأعراض قد تستمر مدة ٣ -٤ أعوام.
- **الأدوية البلاتينية؛ ومنها: السيسبلاتين:** يسبب اعتلال الأعصاب المحيطية، وتكون هذه الآثار عكوسة على نحو عام، وهناك السمية الأذنية التي قد يسببها هذا الدواء مثل فقدان السمع العكوس.
- **التاكسانات التي تسبب اعتلالاً عصبياً محيطياً وذاتياً،** يكون عكوساً عادةً بيد أنه قد يستمر من ستة أشهر إلى اثني عشر شهراً.

واعتلال الأعصاب المحيطية هو أكثر التأثيرات الجانبية العصبية حدوثاً، ومما **يساعد على حدوثه:**

اعتلال الأعصاب المرتبط بالداء السكري وجرعة العنصر الكيميائي والاستعمال السابق أو المزامن للأدوية ذات السمية العصبية، والجرعات العالية من الدواء الكيميائي.

العلاج والتدبير: إيقاف الدواء المسبب هو العلاج الفعال الوحيد، واعتلال الأعصاب المحيطية عكوس عادةً، ولكن اختفاء الأعراض على نحو كامل قد يحتاج إلى نصف سنة إلى السنة.

عاشراً- السمية القلبية:

ولها عدة مظاهر وأنواع، منها:

اعتلال العضلة القلبية المحرض بالانتراسيكلين، وهو أحد أهم مظاهر السمية القلبية، سببه الأساسي الدوكسوروبسين وغيره من زمرة الانتراسيكلين.

يبدو اعتلال العضلة القلبية بالشكل الحاد، ويسبب:

١- اللانظميات القلبية مثل تسرع القلب الجيبي.

٢- تغيرات موجة ST-T اللانوعية.

٣- انصباب الجنب والتأمور.

٤- انخفاض الجزء المقذوف من البطين وقصور القلب الاحتقاني العكوس.

٥- متلازمة التهاب العضلة القلبية - التهاب التأمور.

٦- الموت المفاجئ نتيجة الاحتشاء القلبي، وهو نادر الحدوث.

وقد يبدو بشكل اعتلال العضلة القلبية المزمن، ويرتبط بالجرعة الكلية وطريقة الإعطاء، ويتجلى على شكل قصور القلب الاحتقاني.

يزداد خطر حدوث السمية القلبية في الحالات التالية:

١- العمر أكثر من سبعين سنة.

٢- وجود مرض قلبي سابق أو ارتفاع الضغط الشرياني.

٣- العلاج الشعاعي السابق للصدر أو المنصف.

٤- العلاج المزامن بالسيكلوفوسفاميد أو الميتومايسين سي.

وللوقاية من حدوث هذه المضاعفة يجب تحديد الجرعة التراكمية للدوكسوروبسين، وقطع العلاج حين ظهور أحد الأعراض التالية غير المفسرة: تسرع القلب، والسعال، والزلة التنفسية ونظم الخبب، ومظاهر قصور القلب الاحتقاني.

حادي عشر- القصور الكلوي الحاد:

المصابون بالسرطان مؤهلون لحدوث القصور الكلوي: ولاسيما الحاد منه، وقد يكون ذلك نتيجة للورم نفسه أو نتيجة العلاجات الورمية والعلاجات غير الورمية أو المشاكل الخمجية، وفي معظم المرضى تحدث أسباب متعددة للوصول إلى القصور الكلوي الحاد.

لا بد من ذكر **الآليات الثلاث الرئيسية لحدوث القصور الكلوي في المصابين بالسرطان، وهي:**

القصور **قبل الكلوي** والقصور **الانسدادي** و**الفشل الكلوي** بسبب مرض كلوي داخلي المنشأ.

ينجم القصور قبل الكلوي عن نقص حجم الدوران الفعال ومعدل الرشح الكبيبي، وتنجم هذه الحوادث عامة عن نقص الحجم بسبب نقص المدخول (نقص الشهية) أو زيادة الصادر (القياءات والإسهالات).

أما الانسدادات البولية فسببها أورام المثانة والجهاز المفرغ وأورام ما خلف الصفاق وتليفاته إضافة إلى الخثرات الدموية.

ويعدّ الفشل الكلوي بسبب مرض كلوي داخلي المنشأ أهم أسباب القصور الكلوي الحاد الناجم عن العلاجات الورمية والذي يمكن أن يبدأ مباشرة بعد الأذية الدوائية للكلية (حقن المواد الظليلة) أو أن يبدأ متأخراً بعد عدة أيام إلى أسابيع نتيجة غير مباشرة للخباثة (ارتفاع مستوى الكلسيوم) أو ناجمة عن المعالجات الورمية (التهاب الكلية الخلالي المسبب بالأدوية. وانحلال الخلايا الورمية).

ومع أن معظم حالات القصور الكلوي الحاد المسببة بالعلاج الكيميائي تكون عابرة وعكوسة؛ فإن قسماً منها يسبب قصوراً دائماً بسبب إحداثه للمتلازمة الانحلالية اليوريميائية باستعمال الميتومايسين والسيزبلاتين والسيكلوسبورين بسبب التليف النبيبي الخلالي الذي قد تسببه هذه الأدوية.

قد ينجم القصور الكلوي الحاد عن التنخر النبيبي الحاد أو التهاب الكلية الخلالي الحاد.

وللوقاية من حدوث النخر النبيبي الحاد تتبع الخطوات التالية:

تجنب استعمال الأدوية ذات السمية الكلوية وإبقاء المرضى بحالة إماهة مثالية والمحافظة على معدلات تدفق بولي عالية باستعمال السوائل ومدرات العروة (عند الضرورة) وقلونة البول في المرضى المعرضين لانحلال العضلات المخططة.

ثاني عشر- تسرب الأدوية خارج الوريد:

لبعض العوامل العلاجية الكيميائية تأثيرات نسيجية مدمرة إذا تسربت خارج الأوردة بطريق الخطأ، لذلك يجب تطبيق التسريب الوعائي لهذه العوامل بحذر شديد، ويجب تجنب استعمال المعدات المخصصة للحقن تحت الجلد، كما يجب تجنب استعمال القثاطر مدة طويلة (من اليوم السابق مثلاً). وتُوفِّر القثاطر المركزية أفضل مستويات حماية من هذه الناحية، وعلى نحو عام يجب مراقبة وضع الوريد بالرشف في أثناء التسريب. وإيقاف التسريب إذا شعر المريض بألم في مكان التسريب؛ أو احمرار المكان؛ أو توذم في مكان الحقن حتى لو بدا أن القنية متوضعة في المكان الصحيح.

ويمكن اتباع ما يلي للعلاج:

١- إيقاف الحقن أو التسريب مباشرة حين الشك.

٢- رشف السائل خارج الوريدي عبر القنية canula. ورفع الطرف والتبريد الموضعي بالثلج في معظم الحالات، أما في حالة كون الدواء المحقون من زمرة سميات المغزل (فيكريستين، فينبلاستين ...) فتوضع كمادات حارة.

٣- حقن ١٠٠ ملغ هيدروكورتيزون مكان التسريب الوريدي وبشكل توزع دائري متساو.

أورام الجهاز التنفسي

زياد معراوي

أولاً- سرطان الرئة:

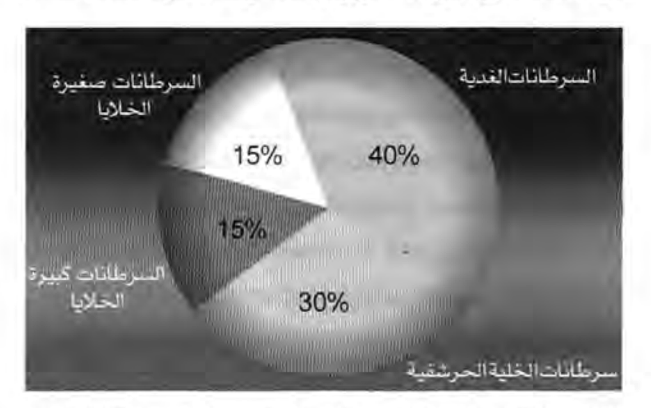
يقسم سرطان الرئة إلى قسمين: سرطان الرئة غير صغير الخلايا، وسرطان الرئة صغير الخلايا.

١- سرطان الرئة غير صغير الخلايا:

الوبائيات:

سرطان الرئة هو من أكثر الخباثات حدوثاً في العالم. وهو واحد من السرطانات الآخذة بالازدياد، وأحد أهم السرطانات المؤدية إلى الموت عند الرجال، وثاني سبب للوفاة بالسرطان عند الإناث بعد سرطان الثدي. وتبين الإحصاءات أن معدل الوفاة من سرطان الرئة آخذ بالازدياد في الدول النامية ويتعلق ذلك بازدياد عادة التدخين.

أثبتت الدراسات الوبائياتية أن التدخين عامل مؤهب للإصابة بسرطان الرئة. ويقدر أن ٨٠٪ من وفيات سرطان الرئة عند الرجال و٧٥٪ من وفيات سرطان الرئة عند النساء



الشكل (١) النسب المئوية لحدوث النميطات النسيجية في سرطانات الرئة.

تعزى إلى التدخين. وهناك علاقة بين زيادة عدد اللفافات المستعملة يومياً وحدوث سرطان الرئة، كما له علاقة بعدد سنوات التدخين والسن المبكرة للبدء بالتدخين ودرجة استنشاق الدخان وكمية القطران والنيكوتين الموجودة فيها. وقد اتضح أن معدل الإصابة ينخفض طرداً مع عدد السنوات التي يتوقف فيها المدخن عن التدخين.

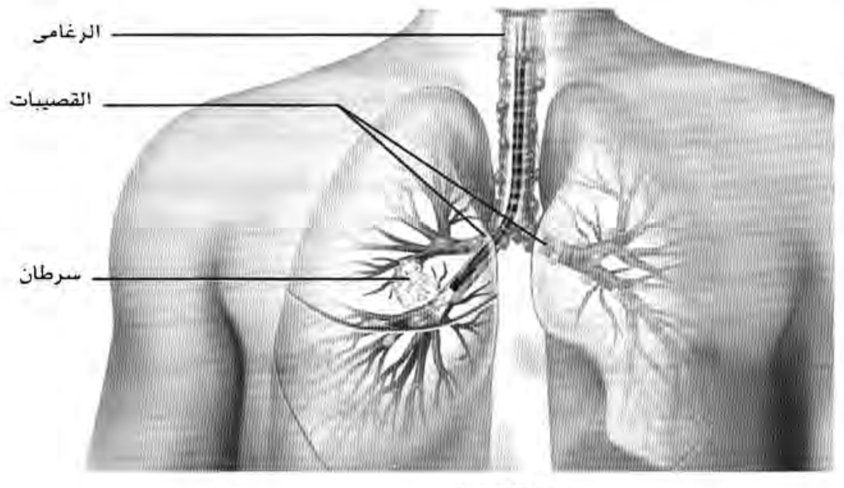
وقد أطلق العديد من الدول برامج لمكافحة التدخين بغية الحد من انتشار سرطان الرئة، وأدت هذه البرامج إلى انخفاض ملحوظ في معدل التدخين في تلك الدول. وبالمقابل فإن معدل التدخين آخذ بالازدياد في الدول النامية وعند النساء على نحو عام (الشكل ١).

يزداد خطر حدوث سرطان الرئة لدى العاملين في بعض المهن التي تعرضهم لبعض المواد المسرطنة مثل الأسبست asbestos، والرادون، والفحوم الهدروجينية العطرية متعددة الحلقات، والكروم والنيكل والزرنيخ غير العضوي وغيرها. كما أن المهن التي يحدث فيها انطلاق الدخان تؤدي إلى ازدياد معدل الإصابة.

ولمضادات الأكسدة الموجودة في المواد الغذائية شأن مهم في الحماية من سرطان الرئة مثل الفيتامين C وE والسيلينيوم وأشباه الكاروتين carotenoids التي تقوم بكنس الجذور الحرة المنتجة والمحدثة بالتدخين.

التشريح المرضي:

يشير سرطان الرئة غير صغير الخلايا إلى مجموعة



الشكل (٢)

تنشؤات رئوية كان النمط السائد منها خلال الستينيات النوع حرشفي الخلايا، ثم حدثت في السنين الثلاثين بعدها زيادة الإصابة بسرطان الرئة زيادة شديدة، وكان الحدث البارز في هذه الفترة تناقص السرطان حرشفي الخلايا وزيادة السرطان الغدي.

أ- السرطان الغدي adenocarcinoma: يتوضع غالباً في محيط الرئة وفي الطرق الهوائية الصغرى؛ لذلك يصعب استقصاؤه بفحص القشع الخلوي أو غيره ولاسيما في مراحله المبكرة، لكنه قد يكون واضحاً بالصورة الشعاعية البسيطة أو بالتصوير المقطعي المحوسب في المراحل المبكرة.

ب- السرطان السنخي bronchoalveolar carcinoma: وله شكلان من الناحية النسيجية: الشكل المخاطي والشكل غير المخاطي (الشكل ٢).

وإنذار السرطانات الرئوية السنخية جيد في المراحل المبكرة.

ج- السرطان كبير الخلايا large cell carcinoma: يشكل ١٥٪ من سرطانات الرئة. وكثير من هذه السرطانات غير متمايزة، وتصنف على أنها سرطان غدي سيئ التمايز أو نادراً حرشفي الخلايا.

د- السرطان حرشفي الخلايا squamous cell carcinoma: قد يظهر في محيط الرئة بشكل عقيدة صغيرة تحت الجنب، وقد ينشأ من النهاية القريبة للقصبة الفصية. ويمكن تقصي هذا النوع بالفحص الخلوي منذ مراحله المبكرة. ومع نمو هذا الورم يغزو الغشاء القاعدي، ويمتد إلى المتن الرئوي parenchyma واللمعة القصبية؛ مما يسد القصبة ويؤدي إلى الانخماص الرئوي atelectasis.

يميل السرطان حرشفي الخلايا إلى النمو البطيء. وتقدر المدة اللازمة لتحوله من نمط السرطان اللابد in situ إلى ورم سريري واضح بنحو ٣-٤ سنوات.

هـ- السرطان الغدي الحرشفي squamousadeno carcinoma: لهذا النوع من السرطان مظهر نسيجي متمايز يشابه الغدي والشائك، ويوجد عادة في محيط الرئة، وسيره السريري يشبه السرطان الغدي.

و- السرطان المتعدد الأشكال carcinoma pleomorphic: يتضمن مجموعة من الأورام الرئوية التي تتصف بوجود خلايا عملاقة cells giant وخلايا متعددة النوى وخلايا مغزلية. وهذه الأنواع كلها ذات خباثة شديدة، وتكشف غالباً في المرحلة المتقدمة.

ز- السرطان نمط الغدة اللعابية salivary gland type of carcinoma.

ح- السرطان الغدي الكيسي adenoid cystic: وهو أيضاً عالي الخباثة مثل السرطان عنبي الخلايا acinic cell carcinoma، وكل هذه الأنواع توجد في القصبات الرئيسية أو الكبيرة، وتنشأ من الغدد في الطبقة تحت الغشاء المخاطي.

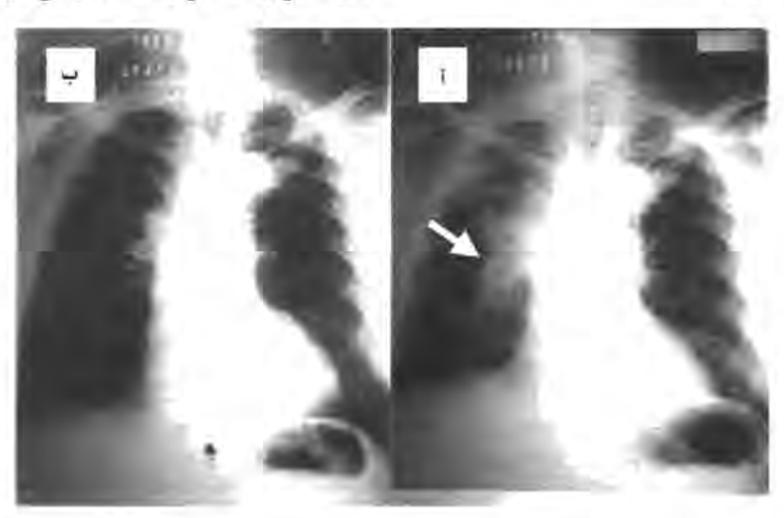
ط- الورم السرطاوي carcinoid: يتظاهر بشكل الورم الغدي الصماوي ويوجد عادة في القصبات الرئيسية.

التصنيف TNM staging: (الجدول ١).

يبين الجدول (١) التصنيف المرحلي الذي اقترحته اللجنة الدولية لتحديد المراحل.

التظاهرات السريرية:

تعتمد على الملامح النسيجية للورم وامتداد الغزو الموضعي والمنطقي وكذلك موضع الورم وقياسه وعدد النقائل.



الشكل (٣) سرطان رئة في مرحلة متقدمة (T4) أ- قبل العلاج، ب- بعد العلاج.

T	
Tx	لا يمكن تقييم الورم البدئي. أو خلايا إيجابية في القشع أو الغسالة القصبية مع سلبية الدراسة وتنظير القصبات.
T0	لا دليل على وجود الورم.
Tis	
T1	≤ ٣ سم محاط بنسيج رئوي أو جنبة حشوية من دون غزو أبعد من القصبات الفصية (وليس الرئيسية) بتنظير القصبات.
T2	> ٣ سم. أو يغزو القصبة الرئيسية لكن أبعد من ٢ سم عن التفرع الرغامي. أو يغزو الجنب الحشوية. أو يترافق مع انخماص أو انسداد يمتد حتى السرة؛ لكن لا يشمل كل الرئة.
T3	بأي حجم مع غزو مباشر لجدار الصدر (متضمناً الأورام القمية) أو الحجاب الحاجز أو الجنب المنصفية أو التأمور. أو ورم في القصبة الرئيسية أقرب من ٢سم للتفرع الرغامي؛ لكن دون غزو له. أو انخماص أو انسداد شامل للرئة.
T4	بأي حجم يغزو المنصف أو الأوعية الكبيرة أو القلب أو الرغامى أو المريء أو الأجسام الفقرية أو التفرع الرغامي. أو كتل ورمية منفصلة في الفص الرئوي نفسه. أو انصباب جنب خبيث.
N	
Nx	لا يمكن تقييم حالة العقد.
N0	عقد سلبية.
N1	عقد حول القصبات في الجهة الموافقة. و/أو عقد سرية ورئوية موافقة حتى لو كانت الإصابة بالغزو المباشر من الورم البدئي.
N2	عقد منصفية موافقة. و/أو عقد تحت التفرع الرغامي.
N3	عقد منصفية مقابلة أو سرية مقابلة. أو أخمعية (scalene) موافقة أو مقابلة. أو عقد فوق ترقوية موافقة أو مقابلة.
M	
Mx	لا يمكن تقييم النقائل.
M0	دراسة سلبية للنقائل
M1	نقائل بعيدة، وتتضمن الكتل الورمية في فص رئوي آخر موافق أو مقابل.

الجدول (١)

التصنيف المرحلي بحسب TNM					بقيا لخمس سنوات	
					c.TNM	P.TNM
Stage I	IA	T1a,b No			٪٥٠	٪٧٣
	IB	T2a No			٪٤٧	٪٥٨
Stage II	IIA	T1a, N1	T2a N1	T2b No	٪٣٦	٪٤٦
	IIB	T2b N1	T3 No		٪٢٦	٪٣٦
Stage III	IIIA	T1,2 N2	T3 N1,2	T4 No,1	٪١٩	٪٢٤
	IIIB	T4 N2	anyT N3		٪٧	٪٩
Stage IV	any T anyN M1a,b				٪٢	٪١٣

الجدول (٢)

● الورم الناشئ على القصبات الكبيرة قد يسبب السعال والأزيز ونفث الدم.

● تؤدي زيادة نمو الورم داخل القصبات إلى انخماص atelectasis رئوي مع خراجات أو من دونها.

● يؤدي الغزو الجنبي إلى ألم جنبي مع انصباب جنب أو من دون انصباب.

● أورام قمة الرئة قد تسبب متلازمة بانكوست Pancoast syndrome.

● قد تؤدي ضخامة العقد المنصفية أو وجود الورم الأولي في المنصف إلى متلازمة الأجوف العلوي (SVC) أو بحة الصوت (شلل العصب الحنجري الراجع الأيسر) أو شلل العصب الحجابي أو انصباب التأمور أو صعوبة البلع أو النواسير المريئية القصبية. إضافة إلى الإنهاك والتعب العام في ٨٠٪ من الحالات الورمية الرئوية. وحين حدوث النقائل تتناسب الأعراض مع هذه النقائل وتوضعها وعددها.

طرق التشخيص:

أ- **فحص القشع الخلوي sputum cytology**: نتائجه إيجابية في ٢٢٪ إلى ٩٨٪ من الحالات.

ب- **الخزعة عبر الجلد percutaneous fine - needle aspiration**: تجري بمساعدة التصوير المقطعي المحوسب، وقد تصل الإيجابية نسبة ٩٥٪. كذلك يمكن إجراء الـ FNA للنقائل في الكبد أو الكظر.

ج- **تنظير القصبات**: تصل إيجابيتها إلى ٩٠٪؛ ولاسيما في الأورام المركزية التوضع، ويمكن أخذ غسالة من القصبات مع الخزعة أو من دون خزعة حين عدم ملاحظة وجود ورم واضح بالتنظير.

د- **تنظير المنصف mediastinoscopy**: وسيلة جيدة لتأكيد التشخيص حين وجود ضخامات عقدية منصفية علوية واضحة بالتصوير المقطعي أو الـ PET-CT أو حين وجود ضخامات في مناطق مثل: التفرع القصبي (الجؤجؤ carina) أو بجانب القصبات أو تحت التفرع القصبي والعقد حول الابهر الصاعد.

هـ- **تنظير الجنبة thoraco scopy**: يستخدم حين وجود العقيدات الجنبية أو العقيدات المحيطية.

المعالجة:

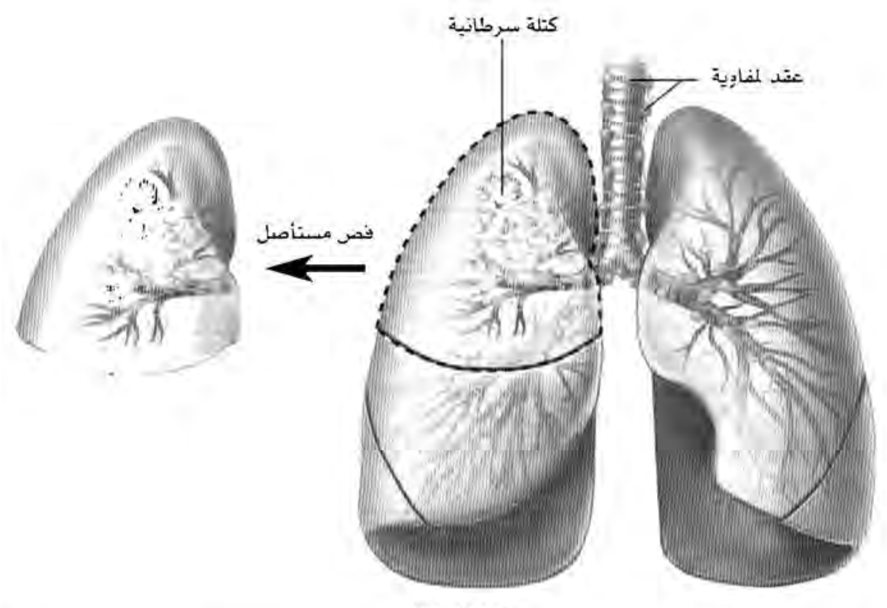
أ- **الجراحة**: هي المعالجة الفضلى للمصابين بسرطان رئوي محدود بنصف الصدر. ويمكن استئصاله بالكامل.

وغالباً ما تتم الجراحة في المراحل المبكرة Stage I+II بحواف سليمة. وتأكدت فائدة المعالجة المتممة؛ ولاسيما في IIA أو أكثر (معالجة كيميائية) وكذلك فائدة المعالجة الشعاعية والكيميائية في T_3 أو N_1 أو أكثر. أما في الورم N_2 - ومع إمكان استئصاله جراحياً - فإن إنذاره سيئ حتى بعد الجراحة التامة؛ مما يستدعي المعالجات المتممة بعد الجراحة (الشكل ٤).

● ولا تستطب الجراحة في المرحلة IIIb مع غزو البنى الأساسية كالجؤجؤ أو الأوعية القلبية T_4، أو N_3.

● وفي الورم الرئوي القابل للجراحة مع نقائل وحيدة في الدماغ أو الكظر قد يكون معدل البقيا عالياً بعد الجراحة باستئصال الورم الأولي والنقائلي.

يعتمد انتقاء المريض للجراحة على التصنيف السريري



الشكل (٤)

وعلى التحمل القلبي والرئوي الباقي للمريض وعلى السعة الحيوية للرئة. وتكون الجراحة بحسب مرحلة الورم من استئصال فص أو أكثر حتى استئصال الرئة كاملاً.

ب- المعالجة الشعاعية: هي من أكثر المعالجات المستعملة في سرطان الرئة غير صغير الخلايا؛ لأنها معالجة لا تتطلب المعايير المطلوبة للجراحة والمعالجة الكيميائية. ويمكن أن تستخدم بأمان بحسب كل حالة، وذلك بتعديل الجرعة الشعاعية الكلية واليومية أو بتغيير حجم المعالجة والحقول الشعاعية.

تطبق المعالجة الشعاعية الخارجية في أغلب الحالات باستخدام المسرع الخطي. والتقنية الحديثة المستخدمة هي المعالجة ثلاثية الأبعاد 3D-CT (3D-conformal therapy). وكذلك استخدام تقنية المعالجة الشعاعية المعدلة الشدة الـ IMRT (intensity modulated radiation-therapy)، وغاية هذه التقنية إعطاء أكبر جرعة شعاعية ممكنة على الحجم الورمي المستهدف tumoral target volume وأقل جرعة ممكنة للأنسجة السليمة المجاورة.

- وهناك شكل آخر للمعالجة الشعاعية هي المعالجة الكورية (الكثبية) brachytherapy، وهي إدخال منابع مشعة ضمن النسيج الورمي، وتجري عبر التنظير القصبي.

الجرعة القصوى في المعالجة الشعاعية الخارجية هي ٦٠-٦٥ غري على السرير الورمي والعقد المصابة. وقد تطبق جرعات شعاعية أعلى تصل حتى ٦٩ غري أو حتى ٧٤ غري للورم لتحسين مستوى السيطرة الموضعية local control. وأعطيت جرعات أعلى حتى ٨١ غري للأورام الصغيرة ولاسيما المحيطية. ويجب دائماً الانتباه لجرعات تحمل الأنسجة السليمة المجاورة مثل القلب والمريء والنخاع الشوكي والرئة السليمة. لذلك يجب دراسة المعالجة جيداً؛ من طاقة مناسبة وعدد الحقول للوصول إلى خطة معالجة ناجحة. ويفضل تدقيق حقول المعالجة أسبوعياً ودراسة أي تعديل ممكن على الخطة.

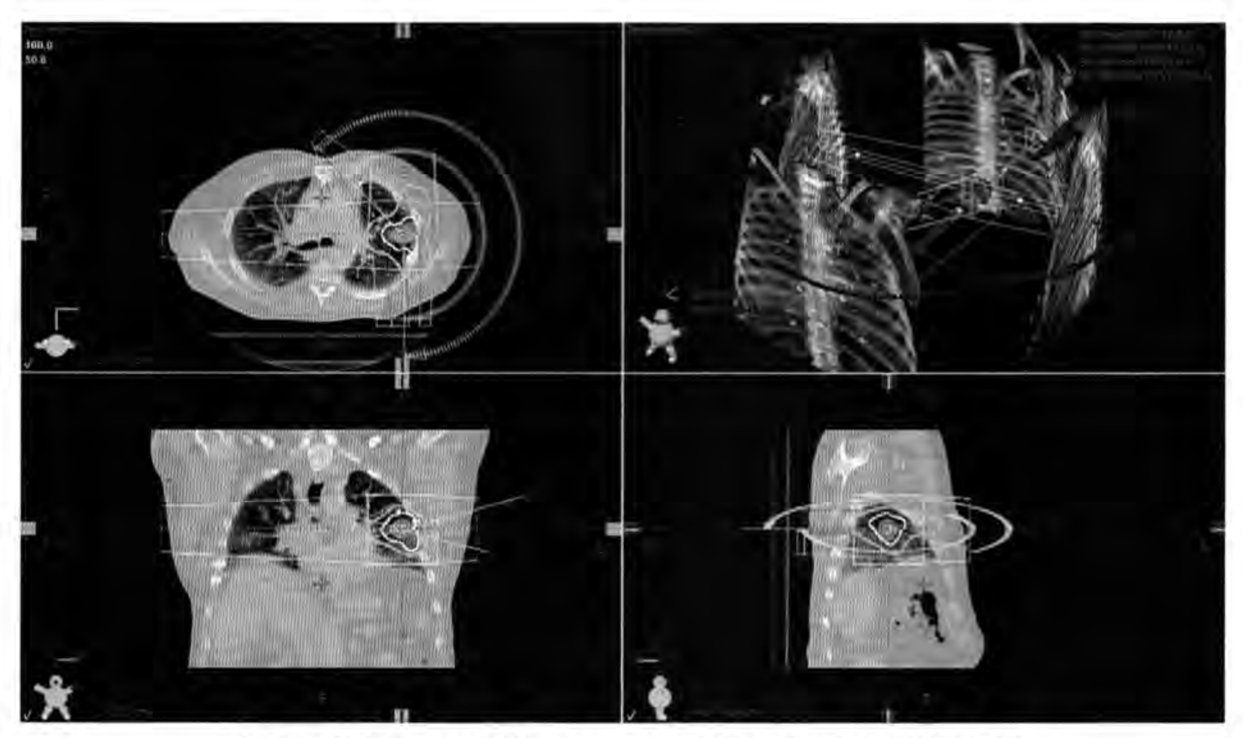
التأثيرات الجانبية للأشعة:

أ- التأثيرات المبكرة: تحدث في الأسبوع الثاني والثالث للمعالجة، وهي تعتمد على حجم العضو المحتوى ضمن الحقل العلاجي وعلى الجرعة اليومية والكلية وعلى المعالجة الكيميائية المشتركة المستخدمة فيها.

ب- التأثيرات المتأخرة: تحدث بعد المعالجة بشهرين إلى ٣ أشهر، وقد تمتد حتى ٦ أشهر.

ومن التأثيرات المعروفة التهاب الرئة الذي يتظاهر بسعال وضيق نفس وارتفاع الحرارة، وهو يظهر على الصورة الشعاعية البسيطة بشكل ارتشاحات مكان الحقل المشعع. ويمكن السيطرة على الحالة باستعمال الكورتيزون مثل البريدنيزولون بجرعة نحو ١ملغ/كغ/اليوم، ثم يخفف تدريجياً. وقد لوحظت هذه الالتهابات الرئوية عند المرضى الذين تلقوا جرعة شعاعية عالية مع المعالجة الكيميائية؛ وكذلك بزيادة الجرعة اليومية لأكثر من ٢,٦غري.

وقد لوحظ أن استخدام الـ gemcitabine أو الـ taxanes مع الأشعة يؤدي إلى سمية رئوية عالية، ويفضل لذلك استعمال



الشكل (٥) التقنية الحديثة في المعالجة الشعاعية لسرطان الرئة باستخدام المسرع الخطي

أملاح البلاتين.

المريء: يتعرض لجرعة شعاعية عالية بسبب موقعه في المنصف بجوار العقد المنصفية؛ مما يؤدي إلى التهاب المريء الحاد ولاسيما في الأسبوع الأول والثاني، ويزداد بازدياد الجرعة الشعاعية الكلية أو اليومية أو بالمشاركة الدوائية.

السمية العصبية: تصل جرعة تحمل النخاع الشوكي إلى ٤٥-٥٠ غري بحسب طول النخاع المشعع. تتظاهر هذه السمية بخدر ونمل في الطرفين العلويين والكتف وآلام رقبية (التهاب نخاعين).

السمية القلبية: تتظاهر بالتهاب التأمور الحاد (ثم المزمن بعد شهر حتى ثلاثة أشهر) والتهاب العضلة القلبية وانصباب التأمور في الحالات المتقدمة. إن جرعة تحمل القلب بكامله ٤٠ غري، في حين يتحمل ثلث القلب حتى ٦٠ غري. واستخدام تقنية المعالجة ثلاثية الأبعاد 3D يمكن معها حساب جرعة تحمل كل عضو ضمن حقل المعالجة. ومن المهم في المعالجة 3D حساب جرعة تحمل النسيج الرئوي السليم.

المعالجة الشعاعية الكورية: وهي زراعة مواد مشعة مثل بذور اليود I125 والإيريديوم Ir192، أو استخدام المنابع المشعة داخل اللمعة intraluminal brachytherapy، وتستخدم هذه المعالجة على نحو تلطيفي.

ج- المعالجة الكيميائية:

تنجم معظم حالات فشل المعالجة نتيجة النقائل البعيدة لا عن النكس الموضعي (فشل الأشعة أو الجراحة)؛ الأمر الذي يستدعي استخدام المعالجة الكيميائية.

أصبحت أملاح البلاتين أساساً للمعالجة النموذجية المستخدمة حالياً. وتستخدم بالمشاركة بين الـ taxanes، والـ gemcitabine والـ vinorelbine. ولم تظهر الدراسات حتى الآن الفائدة من استخدام أكثر من مشاركة دواءين.

ووجد أن استخدام المعالجة الكيميائية بعد الجراحة تزيد البقيا، ولاسيما في المراحل Stage I- II- IIIA وأن استخدام المعالجة الكيميائية قبل الجراحة أو الأشعة neoadjuvant يؤدي إلى الإقلال من احتمال حدوث نقائل بعيدة؛ وإلى تصغير حجم الورم كي يصبح قابلاً للجراحة.

كما أن استخدام المعالجة الكيميائية المحرّضة induction chemotherapy ثم المعالجة الشعاعية تؤدي إلى زيادة البقيا عند المرضى المصابين بورم رئوي مرحلة ٣ غير القابلة للجراحة؛ وذلك بالمقارنة بالمعالجة الشعاعية وحدها. وكذلك تؤدي المعالجة الكيميائية المتزامنة مع الأشعة إلى نتائج أفضل وبقيا أطول مما في استخدام المعالجة الكيميائية التي تتبع الأشعة sequential chemotherapy.

تدبير سرطان الرئة بحسب المرحلة:

أ- الورم الموضع القابل للاستئصال localized resectable disease:

(١)- الجراحة الأولية: باستئصال الورم الرئوي مع

تجريف منصفي، وهذا التجريف مختلف عليه، ولكن من المتفق عليه أن تجريف المنصف يحسن البقيا، ويساعد على تحديد التصنيف المرحلي بدقة.

(٢)- المعالجة الشعاعية:

● **مرحلة T1-2N0 Stage I**: لا يستطب التشعيع، بل هو على العكس يزيد الإمراضية.

● **المرحلة Stage II- III (N1)**: هناك خلاف حول التشعيع. ولكنه يستطب حين وجود العقد لوجود خطورة النكس الموضعي بعد الجراحة الذي تصل نسبته إلى ٣١٪.

في المرحلة II- III أدى تشعيع الورم مع المنصف بـ ٥٠ غري إلى خفض نسبة النكس الموضعي من ٤١٪ إلى ٣٪، وبينت الدراسات زيادة البقيا ولاسيما عند المرضى المسنين.

وحين وجود حواف مجهرية مصابة وحواف عيانية مصابة (R1-R2) تقلل الأشعة من نسبة النكس الموضعي.

(٣)- المعالجة الكيميائية مع التشعيع أو من دونه: لا تستطب المعالجة الكيميائية المتزامنة مع الأشعة في المرضى الذين أجروا الجراحة بسبب السمية العالية للرئة، وهي مستطبة فقط عندما تكون الحواف الجراحية مصابة (R+) أو وجود بقايا من الورم.

والمعالجة الكيميائية المستخدمة هي مشاركات السيسبلاتين أو الكاربوبلاتين مع الـ vinorelbine أو gemcitabine أو الـ taxanes.

ومن الممكن طبعاً استخدام المعالجة الكيميائية الأولية قبل الجراحة لتصغير الورم، وهي محتملة أكثر من المعالجة الكيميائية بعد الجراحة. ويمكن استخدام أملاح الـ taxanes أو الـ gemcitabine مع أملاح البلاتين لثلاثة أشواط قبل الجراحة.

ب- الورم في المرحلة ٣ Stage III A and B:

لا دور للجراحة هنا غالباً لصعوبة إجرائها أو لعدم إمكان استئصال الورم استئصالاً تاماً. وهنا تستخدم المعالجة الشعاعية أو الكيميائية أو كلتاهما معاً. ويمكن إجراء المعالجة الكيميائية ما قبل العمل الجراحي (بشرط عدم وجود انصباب جنب ورمي أو عقد مصابة في الجهة المقابلة) وذلك من أجل تصغير حجم الورم ودراسة إمكانية إجراء العمل الجراحي بعدها.

في الورم T4N0 هناك خلاف حول تشعيع المنصف أو العقد المنصفية بسبب زيادة الإمراضية من دون نتائج واضحة لتحسين البقيا، مع الميل لتشعيع المسكن الورمي بجرعة شعاعية عالية.

وتستخدم في المعالجة الكيميائية عدة «بروتوكولات» بالمشاركة مع أملاح البلاتين.

- أما **المعالجة الكيميائية المشتركة** فتكون باستخدام السيس بلاتين أسبوعياً أو كل ٣ أسابيع مع معالجة شعاعية حتى جرعة ٦٠ غري، أو باستخدام السيس بلاتين مع (ايتوبوسايد) كل ٣ أسابيع أو باستخدام الـ paclitaxel كل ٣ أسابيع، أو أسبوعياً.

● **المرحلة الرابعة Stage IV**: المعالجة الكيميائية المستخدمة هنا هي لإطالة البقيا، باستخدام معالجات مثل: vinorelbine في اليومين الأول والثامن بمفرده أو بالمشاركة مع السيسبلاتين أو الكاربوبلاتين. أو باستخدام الـ gemcitabine في الأيام ١ و٨ و١٥ كل شهر بمفرده أو بالمشاركة مع أملاح البلاتين.

العوامل الجديدة المستخدمة للمعالجة:

لما كانت أورام الرئة من أكثر أسباب الوفاة بالسرطان، فقد جدَّ العلماء لمحاربة هذا النوع القاتل من الأورام، وكانت هناك محاولات كثيرة لاستنباط أدوية حديثة، يُذكر **منها** cetuximab وerlotinib وgefitinib، وهي تستخدم وحيدة أو بالمشاركة مع أملاح البلاتين.

معالجة النقائل:

أ- النقائل للرئة: معالجتها غالباً كيميائية.

ب- النقائل الدماغية: حين وجود نقيلة وحيدة تستأصل مع استئصال الورم الرئوي.

وحين ظهور نقيلة دماغية بعد الجراحة والمعالجة الكيميائية؛ يستخدم الكورتيزون، ويشعع كامل الدماغ، أو تجري معالجة شعاعية بطريقة التوضيع التجسيمي (ستيريوتاكتيك stereotactic).

ج- النقائل الكظرية: تستأصل النقيلة إذا كانت وحيدة (مع استئصال الورم الرئوي)؛ مما قد يحسن البقيا. إضافة إلى المعالجات الكيميائية.

د- نقائل أخرى للكبد والعظم: تعامل بحسب كل حالة، وتختلف المعالجات من الجراحة إلى المعالجة الشعاعية الملطفة أو المعالجة الكيميائية.

ملاحظة: في الأورام المنصفية العرطلة التي تؤدي إلى حدوث متلازمة الأجوف العلوي SVC للمعالجة الشعاعية شأن كبير في تلطيف الأعراض، وأهمها: ضيق النفس ونفث الدم والآلام الصدرية.

٢- سرطانة الرئة صغيرة الخلايا small cell lung cancer:

الوبائيات:

تؤلف سرطانة الرئة صغيرة الخلايا نحو ١٥٪ من

سرطانات الرئة. ومن أهم مسبباتها التدخين مع ملاحظة ازدياد نسبة الإصابة بها عند النساء نتيجة انتشار التدخين إضافة إلى بدء التدخين في أجيال أصغر سناً من السابق.

وهناك كذلك مؤهبات أخرى كالتعرض لبعض المسرطنات مثل: الأسبست والبنزين والقطران.

التشريح المرضي:

اقترحت هيئة سرطان الرئة العالمية (IASLC) التصنيف التالي:

أ- سرطان رئة صغير الخلايا نقي (pure).

ب- سرطان مختلط من صغير الخلايا وكبير الخلايا combined cell type.

ج- سرطان رئة صغير الخلايا مركّب.

التظاهرات السريرية:

تتظاهر سرطانة الرئة صغيرة الخلايا بالسعال ونفث الدم وضيق النفس وألم الصدر. والأورام المتوضعة في الطرق الهوائية المركزية غالباً ما تتظاهر بنفث دموي أو بحة الصوت نتيجة شلل العصب الحنجري الراجع الأيسر، أو تتظاهر بمتلازمة انضغاط الأجوف العلوي.

كما تشاهد إصابات عظمية حالّة. ونقائل دماغية، ولمفاوية وداخل الأوعية.

التصنيف المرحلي:

لتحديد المرحلة يجب إجراء الخزعة المشخصة والفحوص الاستقصائية التي تثبت وجود النقائل أو عدم وجودها. إضافة إلى قصة مرضية واضحة مع الفحص العصبي والسريري الكامل وتحاليل الدم الشاملة (التعداد العام والفوسفاتاز القلوية والأمينوترانسفراز والشوارد والـ LDH) وصور الصدر البسيطة والتصوير المقطعي والصدى (إيكو) أو تصوير مقطعي للبطن وتصوير الدماغ بالرنين المغنطيسي وومضان العظم وقد يلجأ إلى الـ PET-CT لتحديد الإصابة ببعض العقد الصغيرة أو ببعض البؤر العظمية.

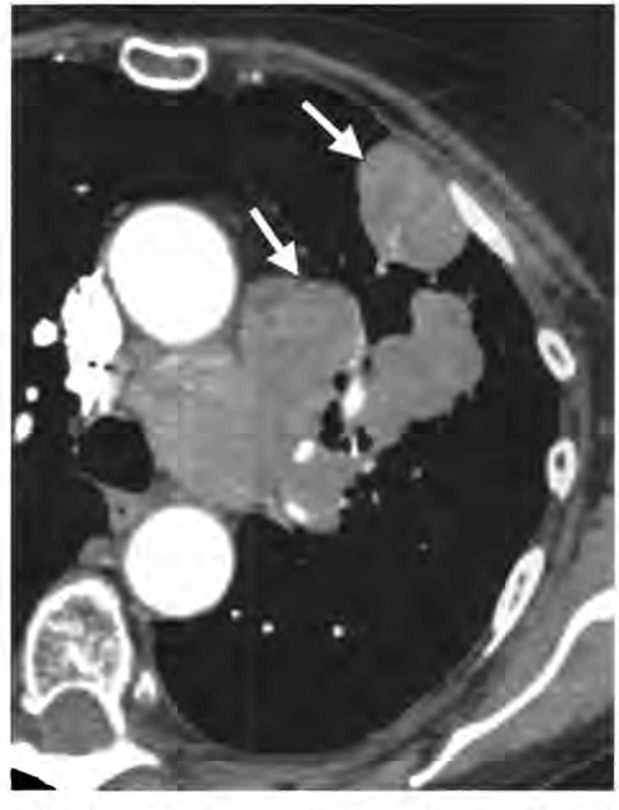
يصنف هذا النوع من الأورام عادة في مرحلتين:

أ- ورم الرئة صغير الخلايا المحدد limited disease: ويكون محدوداً في أحد نصفي الصدر.

ب- ورم الرئة صغير الخلايا الشامل extensive disease: وينتشر خارج نصف الصدر.

المعالجة:

استخدم الكثير من العوامل الكيميائية مثل الأندوكسان والدوكسوروبيسين والميثوتركسات والـ BCNU. وأثبتت مشاركة cisplatin + etoposide فعاليتها الفضلى. وما تزال هذه



الشكل (٦) سرطان رئة صغير الخلايا واضح على (PET/CT) كتلة في الرئة اليسرى تأخذ بشدة القائف المشع radiotracer. ومؤكدة بالفحص النسيجي. لاحظ التجمع العقدي الموافق حول الأوعية والعقد أيسر الرغامى (N2).

المشاركة تستخدم على نطاق واسع بوصفها معالجة أولية. كذلك يمكن استخدام بروتوكول الـ CAV (الأندوكسان والدوكسوروبيسين والفنكريستين) الذي أصبح «بروتوكولاً» معيارياً أيضاً.

وهناك مشاركات حديثة مثل: الـ topotecan أو الـ irinotecan مع السيسبلاتين، وقد تراوحت الاستجابة لهذه المعالجة بين ٧٥-٨٤٪.

جربت في بعض الدراسات المعالجة الصائنة لعدة أشهر بعد الاستجابة للمعالجة الأساسية، ولكنها لم تبرهن على جدواها، وقد يكون لها شأن مهم في إطالة البقيا الخالية من المرض عند بعض المرضى المصابين بورم محدود.

- **شأن المعالجة الشعاعية:** هذا الورم حساس للأشعة، والمعالجة الشعاعية فيه ضرورية؛ لأن ٩٠٪ من المصابين به والمعالجين بالمعالجة الكيميائية فقط قد حدث لديهم نكس موضعي.

- وتراوح جرعات المعالجة الشعاعية بحسب الدراسات بين ٣٠ غري و٦٠ غري. وأثبتت بعض الدراسات أن الجرعة ٥٠-٦٠ غري قد تزيد من الوقاية من النكس الموضعي.

وانتقاء المعالجة الكيميائية المتزامنة مع الأشعة مهم لمنع حدوث آثار جانبية سيئة، والسيس بلاتين والأيتوبوسيد هما من أكثر الأدوية استخداماً بالمشاركات مع الأشعة.

تشعيع الدماغ الوقائي:

تشخص النقائل الدماغية في ١٠٪ من الحالات حين وضع التشخيص الأول، لذلك يشعع الدماغ وقائياً عند المرضى الذين يستجيبون استجابة تامة، وأدى هذا إلى تحسين البقيا في كثير من الدراسات. والجرعة المستخدمة هي ٢٥ أو ٣٠ غري في ١٠ جلسات.

الداء الشامل:

يعدّ هذا الورم قاتلاً في ٩٠٪ من المرضى، ومع ذلك يبلغ معدل الاستجابة الكلي للمعالجة الكيميائية من ٦٠-٨٠٪، ومعدل البقيا الوسطي من ٧-١٢ شهراً. وفي هذه الحالة يفضل المعالجة الكيميائية بأكثر من دواء.

ويجب توجيه المعالجة الكيميائية الأشد للمرضى الذين هم بوضع جيد ووظائف حيوية جيدة.

قد تقلل المعالجة الشعاعية على الصدر من النكس؛ ولكنها لا تحسن البقيا. ويبقى تأثيرها تلطيفياً. كذلك تكون المعالجة الشعاعية تلطيفية على بعض النقائل.

تدبير سرطان الرئة صغير الخلايا عند كبار السن:

يزيد عمر ٢٥-٤٠٪ من المصابين بسرطان الرئة صغير الخلايا على ٧٠ سنة فما فوق، والوظائف الحيوية فيهم أسوأ مما هي عند الشباب، لذلك يفضل أن تكون المعالجات الكيميائية بجرعات أقل وعدد أقل، وقد يوضع المريض على المعالجة الشعاعية فقط مع تحسن حالته العامة.

علاج النكس:

إذا حدث النكس بعد الاستجابة الأولى بفترة لا تقل عن ٣ أشهر حتى ٦ أشهر أو أكثر؛ من المفضل تكرار «البروتوكول» الأولي. أما النكس المبكر فمن المفيد فيه تغيير «البروتوكول»، ويبدو أن البقيا لا تتحسن بالمعالجة بأكثر من دواء: لذلك يفضل في النكس المبكر استخدام دواء وحيد في المعالجة الكيميائية.

النتائج:

يتعرض المرضى للموت خلال ٢٤ شهراً من اكتشاف المرض. وكانت البقيا الكلية لسنتين وثلاث سنوات وخمس سنوات ١١,٦٪ -٧,١٪ - ٤,٦٪ على التعاقب.

وفي الداء الشامل extensive disease لم تتجاوز البقيا لأكثر من سنتين الـ ٥٪، ومعدل البقيا لـ ٥ سنوات لم يتجاوز ١٪.

ثانياً- تنشؤات المنصف mediastinal neoplasm:

أورام المنصف أولية أو انتقالية: تنشأ الأورام الأولية من التوتة thymus أو من الأنسجة الموجودة في المنصف مثل الأعصاب والأوعية اللمفاوية، ومنها الأورام المنتشة germinal tumors.

نحو ٤٠٪ من أورام المنصف غير عرضية، و٦٠٪ فيها عرضية بسبب ضغطها البنى المجاورة أو بسبب غزو البنى المحيطة أو نتيجة المتلازمة نظيرة الورمية paraneoplastic syndrome. أما أعراضها فهي: الألم الصدري ونفث الدم وضيق النفس والسعال، ومتلازمة الأجوف العلوي، وبحة الصوت ومتلازمة هورنر وأعراض عصبية.

التشخيص: يكون باتباع الوسائل العادية من صورة صدر بسيطة، إلى التصوير المقطعي أو حتى استخدام الـ PET-CT.

والفحوص المخبرية المطلوبة: تحاليل دم عامة إضافة إلى الفافيتوبروتين FP ∝ والـ B HCG والـ LDH.

- **والإجراء** الرئيسي هو أخذ خزعة من الورم عبر جدار الصدر (FNA) - بمساعدة الـ CT أو خزعة بوساطة تنظير المنصف mediastinoscopy.

أورام التوتة thymic neoplasm:

تضم ورم الكارسينوئيد، واللمفومات وأورام الخلايا المنتشة germ cell. وينشأ سرطان التوتة والأورام الشحمية التوتية فقط من عناصر التوتة الفعلية.

الورم التوتي thymoma:

يؤلف نحو ٣٠٪ من تنشؤات المنصف الأمامية. ويجب **التمييز** بين أورام التوتة السليمة والخبيثة. لذلك يفضل استخدام لفظ (غازٍ) أو (غير غازٍ).

١- **السرطان غير الغازي non- invasive:** لا يخترق المحفظة، وهو متحرك وسهل الاستئصال.

٢- **السرطان الغازي invasive:** يغزو البنى المجاورة، ويخترق المحفظة.

التصنيف المرحلي: لأورام التوتة الظهارية:

* **Stage I**: ورم محصور ضمن المحفظة.
* **Stage II**: ارتشاح مجهري microscopic في المحفظة أو ارتشاح عياني في الشحم المحيط أو في الجنبة المنصفية.
* **Stage III**: غزو عياني للأعضاء المجاورة (التأمور والأوعية والقلب).
* **Stage IVa**: انتشار إلى الجنب أو التأمور.
* **Stage IVb**: نقائل دموية أو لمفاوية.



الشكل (٧) الورم التوتي الغازي

المعالجة:

١- الاستئصال الجراحي: بتسليخ الكتلة التوتية مع محفظتها أو مع انتشاراتها خارج المحفظة قدر الإمكان.

٢- المعالجة الشعاعية: أورام التوتة حساسة للأشعة فهي تخفف من نسبة النكس من ٢٨٪ إلى ٥٪ في أورام الـ Stage II-III الغازية.

الأورام الغازية خارج المحفظة وكذلك الأورام الباقية بعد الاستئصال الجراحي تستطب فيها المعالجة الشعاعية لتقليل نسبة النكس الموضعي. الجرعة الشعاعية المستخدمة من ٣٠-٦٠ غري وتفضل المعالجة الشعاعية الثلاثية الأبعاد.

٣- المعالجة الكيميائية: تستخدم في الأورام الغازية والناكسة بعد المعالجة الشعاعية. وكذلك في الحالات الانتقالية حيث يستخدم «بروتوكول» CAPP (السيكلوفوسفاميد، دوكسوروبيسين، السيسبلاتين، الهيدروكورتيزونات) الذي يؤدي إلى استجابة جيدة جداً. وفي الأورام المستفيدة من المعالجات الكيميائية يستخدم الكورتيزون وحده معالجة ملطفة فقط.

بقية أورام المنصف:

ورم الخلايا المنتشة germ cell tumor: تنشأ عادة من المناسل، ولكنها قد تنشأ في المنصف أحياناً. وهي **تصنف: سليمة وخبيثة.**

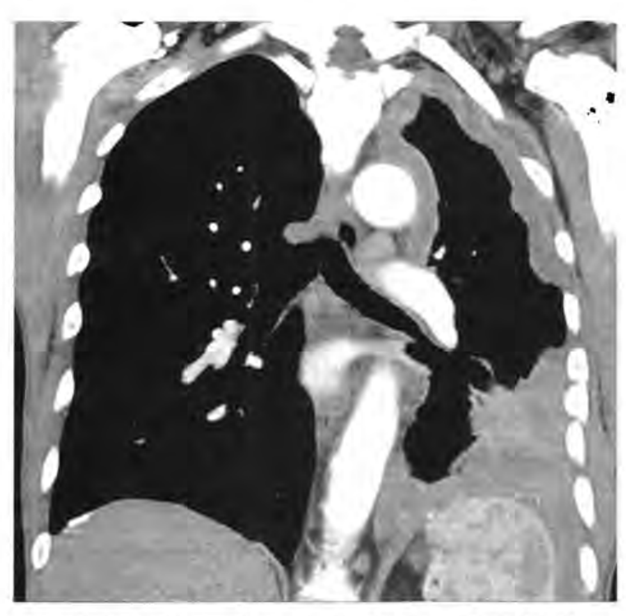
الأورام الخبيثة تقسم إلى: أورام **منوية** seminoma، وأورام **غير منوية** non- seminoma.

من المهم في هذه الأورام معايرة ألفافيتوبروتين والـ βHCG التي تفيد في مراقبة الاستجابة وتطور الورم، وكذلك تعدّ مؤشراً للنكس عند وضع المريض تحت المراقبة.

ومن **أورام المنصف الأخرى** تُذكر أورام اللحمة المتوسطة، والأورام عصبية المنشأ، وورم الأرومة العصبية.

ثالثاً- ورم المتوسطة الجنبية الخبيثة malignant pleural mesothelioma:

يصيب الرجال بعد الخمسين، من أكثر مسبباته التعرض للأسبست (الأميانت)، وقد تصاب النساء والأطفال به. من



الشكل (٨) تصوير مقطعي محوسب للصدر يظهر إصابة بورم المتوسطة الجنبية الخبيثة.

أهم الأعراض: ألم الصدر وانصباب الجنب الذي يشاهد في ٨٠٪ من حالاته.

الاضطراب المخبري الأشد حدوثاً هو زيادة صفيحات الدم الذي يحدث في ٦٠-٩٠٪ من المرضى. وقد يتجاوز عددها المليون.

التشخيص النسيجي: بأخذ **خزعة** جنبية وتحليل سائل الجنب، تؤخذ الخزعة بوساطة الـ CT أو التنظير الجنبي thoracoscopy.

المعالجة:

تختلف بحسب تقدم الإصابة وعمر المريض والحالة العامة. والأورام غير القابلة للجراحة تعالج معالجة كيميائية.

١- الجراحة: باستئصال الجنبة وتسليخها، وهو يعتمد على حالة المريض العامة وقابليته للجراحة (الحالة القلبية والرئوية).

٢- المعالجة الشعاعية: من الصعب تطبيق المعالجة الشعاعية الشافية في غالبية المرضى بسبب تقدم الورم وصعوبة إعطاء جرعة شعاعية شافية. وتستعمل في أغلب الحالات بوصفها معالجة ملطفة. والمعالجة الكيميائية مع الأشعة لم تؤدِّ إلى زيادة البقيا زيادة كبيرة. وقد استخدم الـ paclitaxel محسساً شعاعياً، وكان تحمله جيداً في المرحلة الأولى من المرض.

يمكن بعد الجراحة استعمال معالجة شعاعية خارجية، وكان متوسط البقيا الكلية ١٨ شهراً.

٣- المعالجة الكيميائية: استخدم السيس بلاتين مع الـ gemcitabine في المعالجة، وكان معدل البقيا من ٥,٨ إلى ١٦ شهراً. كما استخدم الـ pemetrexed مع السيسبلاتين والذي أعطى نتائج مميزة، وأخذ موافقة الاتحاد الأمريكي للدواء (FDA) على استعمال pemetrexed بوصفه دواءً أساسياً.

رابعاً- الورم السرطاوي carcinoid tumor:

تصنف الكارسينوئيد مع الأورام الغدية العصبية (NETs)، وتشارك بعض الأورام بملامحها الخلوية الكيميائية مثل: ورم القواتم pheochromocytoma، والسرطانات اللبية في الدرق medullary carcinoma.

من الصعب على المشرح المرضي التمييز بين الورم السرطاوي السليم والخبيث بالمظهر النسيجي، وإنما يمكن التمييز بينهما فقط من طرق الغزو أو النقائل البعيدة.

يشاهد الورم السرطاوي في العديد من المواقع، والمواقع الأكثر شيوعاً هي الرئة والأمعاء الدقيقة.



الشكل (٩) تصوير مقطعي محوسب للصدر عند سيدة عمرها ٦٩سنة مع إصابة بورم سرطاوي غير نمطي atypical carcinoïd tumor في الفص السفلي الأيمن.

تصنف الأورام السرطاوية في ثلاث درجات:

١- ورم منخفض الدرجة L.G نمطي (سليم).

٢- ورم منخفض الدرجة L.G غير نمطي (خبيث).

٣- سرطان عالي الدرجة خبيث H.G (سيئ التمايز).

المظاهر السريرية:

يحدث في كل الأعمار، ومتوسط عمر الحدوث ٦٣ عاماً.

تختلف المظاهر بحسب التوضع. ففي الكارسينوئيد القصبي مثلاً تكون **أهم الأعراض:** الزلة التنفسية ونفث الدم والسعال، في حين تكون أعراض انضغاط الأجوف العلوي هي الظاهرة في التوضع المنصفي.

يقوم الورم بإفراز مجموعة عوامل هرمونية، هي السبب في حدوث المتلازمة السرطاوية التي تتميز بحدوث هجمات التوهج flushing attack؛ إذ يشعر المريض بعدم الارتياح وحرارة ودماع وحكة وخفقان ووذمة ملتحمة وإسهالات وآلام بطنية وأعراض قلبية.

تنجم أعراض المتلازمة السرطاوية عن افراز الـ5HT (سيروتونين)، لذلك يمكن لوضع التشخيص تقصي مستوى سيروتونين الدم أو تقصي المستويات العالية للـ5-hydroxy indole acetic acid (5- HIAA)في البول أيضاً. (تبلغ المستويات العادية لـ 5-HIAA في بول ٢٤ ساعة من ٢-٨ ملغ/٢٤ ساعة).

تعالج المتلازمة السرطاوية بـ:

● تجنب التوتر والأغذية التي تحفز التوهج.

● معالجة القصور القلبي إن حدث.

● موسعات قصبية في التشنج القصبي مثل الأمينوفيلّين.

● الدواء المستخدم حين حدوث المتلازمة السرطاوية هو somatostatin أو مضاهياته مثل octreotide، Sandostatin.

معالجة الورم السرطاوي:

المعالجة الكيميائية: لم يتفق حتى الآن على المعالجة الكيميائية واستطباباتها. ولكنها تُقترح للمرضى الذين يعانون من أعراض ورمية أو لديهم إنذار سيئ. وقد جربت مجموعة من **الأدوية** مفردة **مثل:** دوكسوروبيسين، 5FU، actinomycin، dacarbazine، تراوحت الاستجابة بين ٠ - ٣٠٪ وهي قصيرة الأمد عادة. والنتائج لم تكن أفضل في مشاركة الأدوية.

التغذية والأورام

مشير العمار

أظهر العديد من الدراسات ارتباط ٣٠٪ من حالات السرطان في الدول الصناعية بعوامل غذائية، مما جعل بعض الأغذية تأتي في المرتبة الثانية بعد التدخين بين العوامل الواجب تجنبها للوقاية من السرطان. ومن جهة ثانية ثبتت أهمية بعض الأغذية في الوقاية من السرطان.

وفي هذا البحث سيتم تناول العناوين التالية:

أولاً- شأن الغذاء في حدوث السرطان عند الإنسان.

ثانياً- تأثير علاج السرطان في الحالة الغذائية للمريض.

ثالثاً- كيفية تحسين الحالة الغذائية للمصابين بالسرطان (التغذية المساعدة أو البديلة).

أولاً- شأن الغذاء في حدوث السرطان عند الإنسان:

ظهرت أولى الملاحظات في النصف الأول من القرن العشرين من قبل Tannenbaum وزملائه عن العلاقة بين الوارد الحروري ومعدل النمو والوزن وحدوث السرطان حين أشار إلى أن تقليل ٣٠٪ من الوارد الحروري في الحيوانات الثديية ينقص من حدوث السرطان فيها بنسبة ٩٠٪، كما أشار أيضاً إلى تأثير المواد الدسمة في زيادة الحدوث، لكن صعوبة إسقاط نتائج دراسته على الإنسان قلل من قيمتها. كما لوحظ زيادة وقوع سرطان القولون في كلا الجنسين ذوي محيط البطن الكبير (زائدي الوزن)، وزيادة وقوع سرطان باطن الرحم والمرارة في النساء اللواتي كان واردهن الحروري - وخاصة من الدسم - في سن المراهقة أعلى من أقرانهن في المرحلة نفسها. ويلاحظ من الدراسات الوبائية أن نسبة وقوع سرطان الثدي في دول أوروبا الجنوبية كإسبانيا واليونان أقل مما هو عليه في دول شمالي أوربا وقد يرتبط ذلك بزيادة استهلاك سيدات هاتين الدولتين الدسم وحيدة اللا إشباع الموجودة في زيت الزيتون. ويتبادر للذهن هنا ما إذا كان للمواد الدسمة علاقة مباشرة في حدوث السرطان على نحو مستقل عن الوارد الحروري بالإجمال؟ والجواب هو نعم، إذ ثبت في العديد من الدراسات ارتباط كل من سرطان الثدي والقولون والموثة وباطن الرحم بزيادة استهلاك المواد الدسمة.

يوضح الجدول (١) بعض العوامل التغذوية وشأنها في الوقاية من السرطان أو الحث عليه.

يمكن القول إذاً إن هناك العديد من العوامل الغذائية أو لكيميائية التي تسهم في حدوث السرطان عند الإنسان آليات عديدة، ولكن من دون أن يكون هناك ارتباط مباشر بين عاملٍ من هذه العوامل و حدوث سرطان بعينه، و ذلك بسبب تعدد العوامل المتداخلة للوصول بأي خلية إنسانية للحظة ما بعد الصفر في تكون السرطان إذ يوجد ما يثبط وما ينشط على طول الطريق المؤدية إلى هذه اللحظة (من امتصاص العامل المتهم حتى وصوله إلى الخلية فإحداثه التحول السرطاني).

١- العوامل الغذائية الحاثة على حدوث السرطان:

أ- الدسم: أكد العديد من الدراسات علاقة التغذية الغنية بالدسم بوقوع السرطان، وثبت في حيوانات التجربة أن تخفيض المتناول من السعرات الحرارية دهنية المصدر من النصف إلى الثلث بدءاً من الفطام قلل من حدوث السرطان وضاعف البقيا لدى هذه العينة. وفُسِّر ذلك باستقرار المناعة الخلوية في الحيوانات قليلة الوارد من الدسم واستقرار التوتة وهرموناتها بالمصل. ومن خلال هذه الملاحظات والدراسات المخبرية والوبائية تم الإجماع على أن الدهون غير المشبعة قد يكون لها شأن في بداية تحول الخلية إلى خلية سرطانية وذلك على الأرجح بالآلية المتمثلة بإضعاف رد الفعل والرقابة المناعية.

ب- النتريت nitrites: يستخدم النتريت عموماً مادة حافظة في منتجات اللحوم والخضروات على ألا يتجاوز ١٠٠-١٥٠ جزءاً بالمليون، كما يوجد مع الأمينات في دخان التبغ والهواء ومياه الشرب الملوثة، ويتكون النتريت بوساطة بكتيريا الفم عند تناول أطعمة تحوي على النترات، وفي الظروف الحمضية للمعدة تتفاعل النتريتات مع الأمينات لتكوين النتروزامينات nitrosamines، وهي مركبات محدثة للطفرات في الخلية الحية ولذلك تعد مسرطنة (٧٥٪ من أصناف النتروزامينات مسرطنة بالتأكيد لحيوانات التجربة). وإن مركبات النتروزامين المتكونة في المعدة هي مركبات مسرطنة للمعدة ولعدة أعضاء أخرى من ضمنها القولون. وتعد فينولات القهوة من المركبات المحفِّزة للنتروزامينات.

جـ- الجذور الحرة والالتهابات: يعد الأكسجين عنصراً أساسياً للحياة، غير أن تعرض جزيء الأكسجين للحرارة أو الضوء أو حدوث التهاب ما (أكثر ما يشاهد ذلك في الموثة) يؤدي إلى كسر جزيء الأكسجين وانفصال الإلكترونات وترك ذرات أكسجين وحيدة، وهذه الذرات تسمى الجذور الحرة التي

العوامل	قد يزيد (+) قد ينقص (-)	السرطان
الدهون الغذائية	+	القولون والمستقيم والثدي، والموثة والمعثكلة
أوميغا ٣- حموض دهنية عديدة اللاإشباع	-	القولون والمستقيم والثدي
أوميغا٦-حموض دهنية عديدة اللاإشباع	+	الثدي والموثة والمبيض
زيوت السمك	-	القولون والمستقيم والثدي
السمنة	+	القولون والمستقيم والمريء والثدي والمثانة وبطانة الرحم
قلّة التمارين الرياضية	+	القولون والمستقيم
اللحوم	+	القولون والمستقيم والثدي
البروتين	+	القولون والمستقيم والمعثكلة والثدي والموثة
فول الصويا	-	الثدي
اللحوم المشوية و المقلية	+	القولون
الملح	+	المعدة
الأطعمة المملحة	+	المعدة والقولون والمستقيم
المخللات والأطعمة الجاهزة	+	المعدة والأنف والبلعوم
الأطعمة الملوَّثة بالأفلاتوكسين	+	المريء والمعدة والكبد
السكر	+	الثدي والمعثكلة
الحديد	+	القولون والمستقيم
الكلسيوم	-	القولون والمستقيم
الحليب	-	المريء والمعدة
حمض الفوليك	-	عنق الرحم والقولون والمستقيم
النترات	+	المعدة
الكحوليات	+	الكبد والمعثكلة والمريء والقولون والمستقيم والرأس والعنق والفم والمعدة والثدي
الفواكه والخضروات	-	سرطانات الأنسجة الظهارية ولاسيما بشرة الجهاز التنفسي والقناة الهضمية والرئة والبلعوم الأنفي.
مضادات الأكسدة: السيلينيوم وفيتامين E، فيتامين A، بيتا كاروتين، الكاروتينيدات، الليكوبين، الليوتن	+	المريء والمعدة والقولون والمستقيم والفم والمعثكلة والثدي والمثانة وعنق الرحم والموثة
المواد الكيماوية النباتية غير- الغذائية: الغليكسينولات والأندولات والفلافينويدات ومركبات الكبريت	+/-	القناة الهضمية
الألياف الغذائية وعديدة السكريات غير النشوية	-	القولون والمستقيم
الألياف المقاومة	-	القولون والمستقيم

الجدول (١) يبين بعض العوامل التغذوية ودورها في الوقاية من السرطان

تكون قادرة على تحريك عملية هدم بنية الخلية الطبيعية مؤدية إلى أضرار متتالية تؤدي إلى حدوث السرطان، وكلما زادت الجذور الحرة ازداد معها حدوث الأذية الخلوية المفضية للسرطان. غير أن الأمور ليست بهذه السهولة إذ تمتلك أجسامنا في الحالة الطبيعية عدة وسائل دفاعية في مواجهة الجذور الحرة، وعندما يحدث ما يثبط خطوط الدفاع هذه تصبح الفرصة مهيأة للجذور الحرة كي تؤثر في بنية الخلية، وإن أحد أهم العوامل التي تثبط سبل الدفاع هذه هو رد الفعل الالتهابي في الجسم، فعندما تتجه كريات الدم البيض للمكان المصاب تبدأ بإطلاق جذور الأكسجين والنيتروجين لتقتل الخلايا الهدف (جراثيم، فيروسات...إلخ) مما يجعل وجود هذه المركبات أمراً طبيعياً في أثناء أي حالة خمجية (أي تغييب الرقابة)، غير أنه إذا حدث وبقي رد الفعل الالتهابي من دون ضابط أو دخل طور الإزمان فإن ذلك سيعمل على إفساح المجال لهذه الجذور كي تؤثر في خلايا المكان المصاب على نحو غير متناهٍ مما يؤدي إلى حدوث السرطان، ويبدو هذا واضحاً في سرطان الموثة حيث لاحظ الباحثون وجود خلايا التهابية تقريباً في كل حالات سرطان الموثة بعد الاستئصال الجراحي ووجدوا أن هذا الالتهاب يؤدي إلى خلل تنسج خلوي dysplasia بل يؤدي إلى حدوث بؤر قبل سرطانية أو سرطانية منتشرة في نسيج الموثة المجاور للالتهابات الأولية، واعتماداً على هذه المعطيات تم الاتفاق على أن الأكسدة والالتهاب عاملان أساسيان في تطوُّر سرطان الموثة.

٢- العوامل الغذائية الواقية (القادرة على تغيير تأثير العوامل الكيميائية المسرطنة):

أ- حمض الأسكوربيك ascorbic acid: وهو قادر على منع النتريت من التفاعل مع الأمينات لتكوين النتروزامين، وقد برهن على قدرته عند الجرذان، وثبت أن للخس والخضروات الخضراء التأثير الواقي نفسه، غير أن التأثير الواقي لحمض الأسكوربيك في ظروف المعدة الحمضية يوجب استهلاكه مع كل وجبة نظراً لتأثيره القصير المدى.

ب- ڤيتامين A: برز شأنه الواقي من سرطانات الأنسجة البشروية في القولون والرئة والمثانة عند تعريض حيوانات التجربة - التي لديها عوز لهذا الڤيتامين- لعوامل مسرطنة. غير أن سمية هذا الڤيتامين التالية لإعطاء جرعات عالية منه -لأن الكبد تحتجز القسم الأعظم منه قبل وصوله لباقي الأنسجة - حدَّ من استخدامه هو ومشتقاته، مع أنه يستخدم في ألمانيا والنمسا منذ عشرات السنين.

جـ- السيلينيوم selenium: لوحظ في أمريكا زيادة انتشار بعض أنواع السرطان في الأماكن التي تفتقر تربتها للسيلينيوم، كما لوحظ أن مشتقات هذا العنصر تقي من حدوث بعض السرطانات عند حيوان التجربة، غير أن السيلينيوم عنصر سام للإنسان بتراكيزه العالية لذلك لا ينصح باستخدامه دائماً.

د- مضادات الأكسدة: تغيب مضادات الأكسدة من جميع الأغذية التي تعتمد في تحضيرها على السكَّر والملح والدسم. في حين توجد في الخضار والفواكه الطازجة والحبوب والبهارات، فالبندورة وعصيرها مثلاً ترفع نسبة الليكوبين lycopene مضاد الأكسدة في الموثة، في حين يزيد استهلاك الشاي الأخضر والأسود من تركيز مضادات الأكسدة الحاوية على البوليفينول، إذاً يمكن القول إن الڤيتامينات والمعادن الآتية من الخضار والفواكه والحبوب والبهارات كلها تعمل مضادات أكسدة ويكون تأثيرها بوصفها عاملاً مضاداً لإحداث السرطان.

هـ- محرضات الإنزيمات microsomal oxidase inducers: توجد في الأمعاء والرئة إنزيمات تعمل على تثبيط نشوء السرطان، وقد أطلق عليها اسم إنزيمات أكسدة الصغرورات microsomal oxidases enzymes، ولوحظ أن لهذه الإنزيمات محفِّزات غذائية ولاسيما الأندولات التي عزلت من عائلة الكرنب Brassicaceae التي تشمل اللفت والقنبيط مما جعل من هذه الأغذية عوامل وقائية ضد المواد المسرطنة الداخلة عن طريق الجهاز الهضمي أو التنفسي.

٣- طرائق تحضير الطعام:

إن الإفراط في طهو أي نوع من اللحوم على حرارة عالية يؤدي إلى تكوين نوع من المسرطنات المسمى الأمينات متغايرة الحلقات heterocyclic amines، وقد أظهرت التجارب قدرة هذه المركبات على إحداث سرطان الموثة عند الحيوان، كما أن شواء اللحوم أو الدجاج مع طبقة الجلد المغطية يؤدي إلى تكوين نمط آخر من المسرطنات هو الـ polycyclic aromatic hydrocarbons، وإن كلا هذين المركبين المسرطنين يوجدان في دخان التبغ بعد احتراق أوراق التبغ ولها شأن في نشوء سرطان الرئة. وتناول مثل هذه الأغذية يومياً يعادل تدخين ما مقداره ثلاثون لفافة تبغ؛ لذلك فإن اعتماد وسائل أخرى للطهو كالسلق على البخار أو نقع اللحوم بالخل قبل طهوها للتسريع في نضجها، وعدم تعريضها للنار مباشرة وتقليبها المتكرر في أثناء التحضير يعد أكثر أماناً. كما أن التحول لاستخدام مصادر بروتينية غير قابلة لتكوين مسرطنات في أثناء التحضير كزيت فول الصويا يعد خطوة أولى رئيسية

في تقليل الأذيات الخلوية الناجمة عن الإفراط في طهو الطعام. أما القلي فتنصح التوصيات العالمية في مجال التغذية بالإقلال من تحضير الأطعمة بالقلي والتحميص لأنها لا تعدّ عندئذٍ من ضمن الأغذية الصحية.

ثانياً- تأثير السرطان في الحالة الغذائية للمريض:

يحدث لدى المصابين بالسرطان اضطراب في الدورة الاستقلابية الرئيسية التي يتم من خلالها استقلاب الغلوكوز وينجم عنها اللاكتات، ويبدو أن الخلايا السرطانية تعاود تدوير اللاكتات من خلال دورة تصنيع الغلوكوز - مما يتطلب طاقة كبيرة - كي يتاح للخلايا السرطانية استجرار وارد طاقي مرتفع يتناسب مع نموِّها المتسارع من دون ضابط فيزيولوجي يعوقها، وهكذا كلما ازداد إنتاج اللاكتات تحفزت الخلايا السرطانية لإنتاج الغلوكوز مما يفسر زيادة استهلاك الطاقة في المصاب بالسرطان ومن ثم نقص الوزن والدنف وسوء الحالة العامة.

١- اضطراب استقلاب البروتينات والدسم: تعد الحموض الأمينية الحرة المصنَّعة داخل الجسم أو القادمة عبر التغذية مصدراً إضافياً لتصنيع الغلوكوز ومصدراً للنتروجين أيضاً، ويعتمد على هذا السبيل في تصنيع الغلوكوز في أثناء الصيام لفترات قصيرة لتزويد الدماغ وباقي أنسجة الجسم بالطاقة اللازمة. أما في حالات الصيام المديد عند الأصحاء فإن هذه العملية تتثبط للإقلال من هدم العضلات الهيكلية ويصبح الاعتماد على الحموض الدسمة مصدراً رئيسياً للطاقة ويؤكد ذلك عدم ارتفاع النتروجين في الدم المحيطي. في حين لايحدث هذا التثبيط عند مرضى السرطان ويستمر استجرار الطاقة اعتماداً على الحموض الأمينية مما يؤدي إلى هدم بروتينات العضلات الهيكلية والعضلات الملس للأحشاء. وتستمر عملية التقويض الاستقلابي هذه حتى لو تمكن المريض من تناول كميات كافية من الحموض الأمينية والسعرات الحرارية ويؤكد ذلك معدلات النتروجين المرتفعة في الدم المحيطي، ولا تتراجع هذه العملية إلا بالسيطرة على السرطان بالوسائط العلاجية اللازمة مما يعني أن هناك إنزيمات وسيتوكينات تطلقها الخلية السرطانية لتحريك مصادر الطاقة باتجاه نموها وتكاثرها العشوائي من دون أي التزام بالأسس الفيزيولوجية.

٢- فقدان الشهية عند مريض السرطان قد يكون سبباً أو نتيجة أو كليهما معاً، فمن جهة هناك الورم الذي يؤدي إلى الدنف كما ذكر سابقاً واضطراب وظائف الجهاز الهضمي واضطراب حاستي الشم والتذوق، وهناك أيضاً المعالجة الكيميائية أو الجراحية أو الشعاعية منفردة أو مجتمعة، كلها كفيلة بإنقاص الشهية وإحداث القياء الذي يفاقم من نقص الشهية، ويضاف إلى ذلك الحالة النفسية التي تدخل المريض في حلقة معيبة تغذوياً (اضطراب نفسي ← قلة شهية للطعام ← اضطراب نفسي). كما أن فقدان الشهية نفسه يؤدي إلى الوقوع في حلقة معيبة عندما يصل بالمريض لحالة من سوء التغذية (فقدان الشهية ← سوء تغذية ← فقدان الشهية).

٣- التأثير المباشر للسرطان: قد يؤثر السرطان - بحسب موقعه وقربه من الجهاز العصبي أو الهضمي- مباشرة محدثاً عسر البلع، والإحساس المبكر بالشبع ونقص الامتصاص أو سوء الامتصاص وانفراغ الأمعاء المبكر.

٤- التأثير المباشر للمعالجات الكيميائية أو الشعاعية: كآلام البطن والمغص والإسهال والقياء والتهاب الأغشية المخاطية للفم والبلعوم والمريء، وجفاف الفم ونقص اللعاب وما ينجم عنه من صعوبة المضغ والطعم المعدني في الفم واضطراب حاسة الذوق.

ثالثاً- دعم الحالة التغذوية لمرضى السرطان (المتممات الغذائية):

يكون ٣٠-٤٠٪ من المصابين بالسرطان في حالة تغذوية سيئة حين التشخيص، إذ إن ١٥٪ من المرضى يكونون قد فقدوا أكثر من ١٠٪ من أوزانهم في هذه المرحلة. يصادف سوء التغذية بالدرجة الأولى في سرطانات المريء (٨٠٪ من المرضى)، تليها سرطانات الرأس والعنق والحنجرة والسبيل الهضمي العلوي (٧٠٪)، وبالدرجة الثالثة في سرطان الرئة واللمفومات حيث يصادف عند (٥٠٪ من المرضى).

إذاً لا بدَّ دائماً من تقييم الحالة الغذائية لكل المصابين بالسرطان حين التشخيص ومراقبتها بانتظام طوال المراحل العلاجية، والبدء بدعم المريض في أي وقت يتبين أن معايير التغذية الصحيحة بدأت تشير إلى عدم كفاية وارده الغذائي (ولاسيما أنه يواجه تحديات مرضه والعلاجات المرتبطة به). وعلى هذا الأساس يجب تعرُّف مشعرات الحالة الغذائية والحد الذي نبدأ عنده بالدعم و الطرائق المتبعة لذلك.

تقييم الحالة الغذائية:

هناك **مشعران** مهمان لتقييم الحالة الغذائية للمريض مما يُمَكِّن من استباق حالة نقص التغذية أو سوء التغذية أو كشفهما في الوقت المناسب وهما:

أ- مشعر كتلة الجسم body mass index (BMI): ويعد الإنسان ناقص التغذية حين يكون هذا المشعر BMI (الذي يساوي وزن الجسم بالكيلوغرام مقسوماً على مربع الطول

الزمن المقدر لفقد الوزن	فقد وزن ذو أهمية	فقد وزن شديد
خلال أسبوع	٢٪	> ٢٪
خلال شهر	٥٪	> ٥٪
خلال ٦أشهر	١٠٪	> ١٠٪
الجدول (٢) برنامج الصحة والغذاء العالمي		

بالمتر) أقل من ١٨,٥كغ/م٢ (أو إذا كان أقل من ٢١كغ/م٢ عند المسنين ما فوق الـ ٧٥ سنة).

ب- مقدار فقد الوزن قبل دخول المشفى: ونجمل هذا المشعر في الجدول رقم٢.

جـ- يتم تقييم سوء التغذية الحادث اعتماداً على **مشعر الخطورة التغذوية** nutritional risk index (NRI) index.

NRI= (٠,٥١٩ ١× الألبومين غ/ل) + ٧,٤١ × الوزن الحالي مقسوماً على الوزن الاعتيادي.

إذا كان الـ NRI أكبر من ٥,٩٧ فيكفي مراقبة المريض بوزنه أسبوعياً والانتباه لوارده الغذائي من خلال ملاحظاته أو ملاحظات المحيطين به. أما إذا كانت الـ NRI أقل من ٥,٩٧ فيجب اتباع الخطوات التالية:

حساب الحاجة الحرورية اليومية للمريض: ويتم ذلك بمقدار الحاجة الحرورية لإنسان في حالة الراحة التامة وهي ٣٠-٣٥ كيلوكالوري لكل كيلوغرام من الوزن في اليوم، ثم يزاد هذا الرقم بالاعتماد على مدى النشاط الفيزيائي الذي يقوم به المريض يومياً وعامل الخطورة المتفق عليه لكل حالة على حدة وفقاً للجدول رقم٣.

اعتماداً على ما سبق تحسب الحاجة الحرورية اليومية وفق العلاقة التالية:

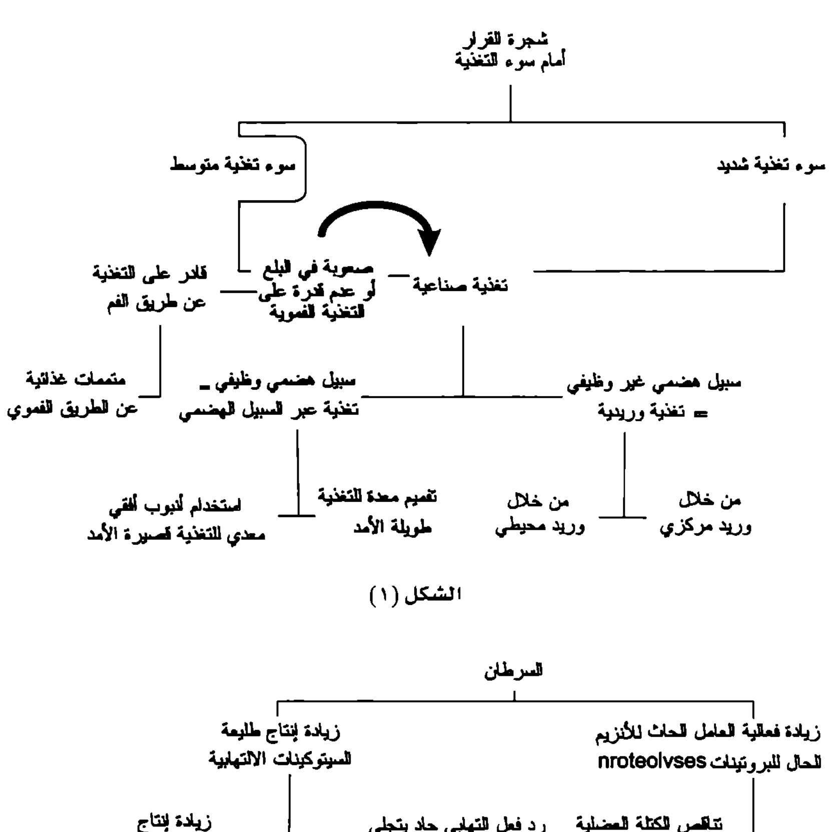
الحاجة الحرورية بالكيلوكالوري/كغ/يوم = الحاجة اليومية بالراحة (٣٠-٣٥) × عامل التصحيح المتعلق بالنشاط الفيزيائي × عامل التصحيح المتعلق بالحالة المرضية. ويعتمد لذلك على جداول أو مساطر حساب جاهزة.

ثم تقَسَّم هذه الحاجة من ناحية المصادر إلى بروتينات، ويجب أن تحوي الحاجة اليومية للإنسان وهي ١غ/كغ من الوزن، وسكريات ٣-٤غ/كغ من الوزن، وحموض دسمة ١-٢غ/كغ من الوزن. يضاف إلى ذلك حبابة من مجموعة الفيتامينات المتعددة يومياً والعناصر النادرة التي يحتاج إليها الجسم وهي (اليود والفلور والمغنزيوم والكوبالت والحديد والزنك، والبروم والألمنيوم والسلسيوم والنحاس).

ويتوافر حالياً العديد من المنتجات للدعم الغذائي منها ما يؤخذ بشكل طعام إضافي ذي نكهات جيدة يتم تناوله بعد الوجبات دائماً ،ومنها ما يعطى عن طريق الأنبوب الأنفي المعدي وهو الطريق المفضل في أورام الرأس والعنق أو بعد الجراحة المجراة على الرأس والعنق ، ويعد الطريق الأنفي المعدي هذا مفضلاً على الطريق الوريدي، لذا يكون الخيار الأول عندما تخفق تغذية المريض بالطريق الطبيعي، والسبيل التغذوي الثالث هو السبيل الوريدي (مستحضرات خاصة بالوريد المركزي وأخرى تناسب الوريد المحيطي).

وعلى نحو عام لا ينصح بالدعم الغذائي للأشخاص المصابين بالسرطان حين يكونون بحالة غذائية جيدة أو

عوامل التصحيح الواجب زيادة الحاجة الحرورية اعتماداً عليها			
عوامل تتعلق بحالة النشاط		عوامل تتعلق بظروف مرضية تزيد الحاجة الحرورية	
إنسان طريح الفراش (من دون أي نشاط فيزيائي)	×٠,١	الجراحة، السرطان	×١,١
في المستشفى وقادر على الحركة	×١,٣	الخمج الشديد والحوادث	×١,٣
فعالية فيزيائية متوسطة	×١,٤	الحروق	×١,٥
الجدول (٣)			



الشكل (١)

المخطط (١) حدوث سوء التغذية بسبب زيادة استهلاك الطاقة عند مرضى السرطان:

متوسطة ماداموا قادرين على التغذية ولا تزال شهيتهم ضمن الحدود المقبولة من دون مشعرات لخطورة تغذوية، ولكن حينما تبدأ مشعرات سوء التغذية بالتطور فينصح بالمقاربة الغذائية الداعمة وفقاً لشجرة القرار التالية (الشكل ١).

ويبين المخطط (١) حدوث سوء التغذية بسبب زيادة استهلاك الطاقة عند مرضى السرطان.

يفيد الدعم الغذائي للمصاب بالسرطان على النحو التالي:

١- يحافظ على الحالة التغذوية المثلى والوزن المثالي مما يحسن الحالة العامة للمريض.

٢- يساعد في الحصول على الفائدة القصوى من العلاج.

٣- يخفف من الآثار الجانبية للعلاج.

٤- يمنع أو يحسن حالة فقدان بروتينات الجسم والضعف المناعي.

٥- يحسن ويحافظ على نوعية الحياة.

من جهةٍ أخرى قد يكون من الضروري للمصاب بالسرطان الذي يظهر علامات سوء التغذية أن تعدَّل وجباته الغذائية من ناحية التواتر أو النوع أو الاثنين معاً وأن تؤخذ بالحسبان العوامل التالية:

١- موقع العضو المصاب وأماكن الانتقال الثانوية.

٢- الأعراض والعلامات السريرية.

٣- نوع العلاج المطبق ومدى تأثيراته الجانبية.

٤- تأثير السرطان نفسه على العناصر الغذائية المتناولة.

٥- مدى التحمل وقابلية التناول.

يوضح الجدول رقم٤ بعض التفاصيل في هذا المجال.

المشكلة	الدعم التغذوي المقترح
صعوبة المضغ أو البلع أو كليهما معاً والتهاب الفم والجفاف	- تشجيع المريض على استعمال بيكربونات الصوديوم وغسيل الفم بالماء. - تخفيف قوام الأطعمة إلى ما يشبه السائل (الحليب المخفوق بالبيض بعد إضافة مادة ذات نكهة مثل البطاطا المهروسة). - إضافة صلصات أو مرق ثخين أو حساء خفيف خالٍ من الملح. - شرب سوائل مع الوجبات. - تجنب الأطعمة الحاوية على البهارات بكميات عالية أو مواد حمضية أو مملحة. - تغيير حرارة الأطعمة لتجنب إصدارها للرائحة. - محاولة استخدام اللعاب الصناعي.
غثيان أو قياء	- مضادات قياء قبل الطعام. - التأكد من تناول هذه الأدوية من قبل المريض . - لا بد من مراجعة الطبيب إذا لم يتوقف القياء خلال ٧٢ ساعة. - تجنب تحضير الأطعمة التي تطلق الروائح. - تناول أطعمة باردة أو حرارتها من حرارة الغرفة. - إعطاء المريض أطعمة جافة كالخبز المحمص أو البسكويت قبل الوجبات وقبل النهوض من الفراش صباحاً وكل ساعتين. - اعتماد الوجبات الصغيرة و المتكررة و تجنب تقديم الأطعمة الدهنية و المقلية أو عالية المحتوى الدهني . - تجنب الأطعمة الحريفة و العالية الحلاوة و ذات النكهات القوية. - تجنب تقديم الأطعمة المفضلة عند وقت النوم لتجنب تحفيز الاستجابة السالبة لهذه الأطعمة.
تغير الطعم	- تحديد الوقت الذي حدث فيه هذا التغير بحاسة الذوق والشم. - تناول أطعمة باردة أو حرارتها من حرارة الغرفة. - تجنب الأطعمة ذات الروائح القوية. - محاولة استخدام البهارات والمنكهات. - محاولة إيجاد مصادر بديلة للبروتين مثل زبدة الفول السوداني والجبن والبيض المطهو أو اللحوم البيضاء حين عدم تقبل اللحوم الحمراء. - استخدام أوانٍ من اللدائن حين وجود طعم معدني للطعام. - طهي اللحوم بعصير الأناناس أو الليمون إذ يمكن لهذه النكهات أن تحسن من سهولة التذوق. - إضافة السكر قد يحسن من نكهة المآكل المالحة. - إضافة الملح إلى الأطعمة المحلاة يقلل من حلاوتها.
فقد الشهية للطعام	- أدوية لفتح الشهية. - تقديم الأطعمة المفضلة للمريض. - توفير أجواء هادئة وممتعة للمريض في وقت الطعام. - تشجيع تناول الأطعمة الغنية بالعناصر الغذائية كل عدة ساعات حتى لو لم يكن المريض جائعاً. - نفي أي سبب قد يكون مسؤولاً عن فقد الشهية كالألم أو الغثيان أو الإمساك وحل المشكلة إن وجدت. - زيادة القيمة الغذائية للأطعمة المتناولة بإضافة الكربوهيدرات والبروتين وإضافة مسحوق الحليب الجاف المنزوع الدسم والدهون التي يمكن تقبلها كالزبدة والمرق.
فقد الوزن وضمور العضلات	- تقديم أغذية غنية بالسعرات الحرارية ومكثفة بالبروتين **مثل:** ● إضافة الحليب الجاف إلى الأطعمة والمشروبات لدعم البروتين،استخدام الأطعمة الحاوية على دهون عالية السعرات الحرارية وسهلة التقبل من المريض كالمثلجات والألبان كاملة الدسم والفواكه المعلبة في محاليل سكرية. ● إضافة اللحم أو الجبن المهروس إلى الصلصات والخضر والشوربة. - تشجيع تناول أطعمة خفيفة بين الوجبات. - تشجيع استخدام المتممات الغذائية (مستحضرات صيدلانية عالية السعرات الحرارية). - الإقلال من تناول القهوة والشاي ذات المحتوى الطاقي والغذائي القليل.

المشكلة	الدعم التغذوي المقترح
ظاهرة الامتلاء	- محاولة تناول أطعمة خفيفة على نحو متكرر. - إنقاص تناول الكربوهيدرات البسيطة وزيادة تناول البروتين والدهون في الغذاء. - تحديد تناول السوائل إلى ٣٠ دقيقة قبل الوجبة و بـ ٣٠-٦٠ دقيقة بعدها. - استخدام غسول الفم بمحاليل طبية كبيكربونات الصوديوم أو ما يصفه الطبيب. - غسول فم مسكن لتخفيف الألم المرافق للطعام. - تجنب (المقرمشات) ذات القوام الصلب واستبدال أطعمة لينة وسائلة بها. - تجنب الأطعمة المملحة و الحمضية والحريفة. - تجنب الأطعمة الساخنة و تستبدل بها أطعمة باردة أو بحرارة الغرفة. - تشجيع الأغذية المتممة لزيادة الوارد الغذائي. - نفي وجود مرض فطري أو فيروسي.
الإسهال	- زيادة الوارد من السوائل لتعويض المفقود. - الحث على تناول الأطعمة الغنية بألياف البكتين في أثناء الحالة الحادة حين يتم استبعاد الخمج المعوي، أما الأطعمة الغنية بالألياف المنتجة للغازات فقد يكون تحملها ضعيفاً. - زيادة تناول الأطعمة الغنية بالبوتاسيوم لتعويض المفقود. - تعديل المحتوى الدسم في الوجبة بحسب الحاجة. - الانتباه للتغوط الدهني. -التقليل من محتوى الوجبة من اللاكتوز بحسب الحاجة ولاسيما إذا كان المريض يعالج شعاعياً على ناحية المثانة. - إذا كان المريض قيد العلاج الشعاعي فلا بد من أخذ قرار المتابعة على العلاج الشعاعي من قبل مختص المعالجة الشعاعية. - استخدام القابضات مدة ٣٦- ٤٨ ساعة. - التشجيع على إعطاء المشروبات الساخنة ولاسيما عصير التفاح الساخن.
الإمساك	- زيادة الوارد من الألياف (تناول الخضار خاصةً). - إعطاء ٣-٤ ملاعق شاي من دقيق القمح الكامل مع تناول ٨-١٠ أكواب ماء في اليوم، ويمكن زيادة إعطاء دقيق القمح إلى نصف كوب يومياً حتى تظهر الحركات الحوية. - إعطاء ملين للبراز أو مسهل يومياً لثلاثة أيام، ثم إذا لم تبدأ حركة الأمعاء يمكن إعطاء الحقن الشرجية لتفادي أي مضاعفات أخرى.

الجدول (٤)

أورام الجهاز الهضمي

سمير الحفار

تختلف سرطانات الجهاز الهضمي بعضها عن بعض من وجهة استجابتها للمعالجة الجراحية والشعاعية والكيميائية بحسب مكان توضعها ودرجة انتشارها. يعتمد تدبير سرطانات الجهاز الهضمي على تضافر جهود أطباء من اختصاصات مختلفة تشمل أطباء الهضمية والجراحة وأطباء الأورام والأشعة والتشريح المرضي.

وفيما يلي مناقشة سرطانات الجهاز الهضمي بحسب مكان توضعها التشريحي.

أولاً- سرطان المريء esophageal cancer:

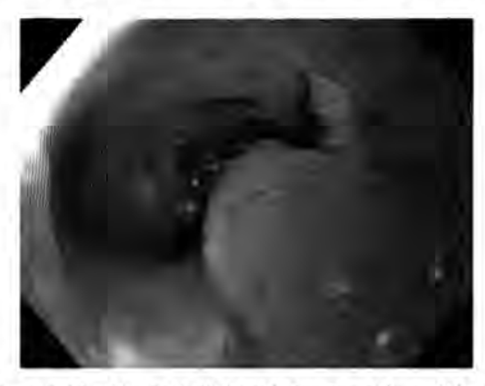
تختلف نسبة وقوع سرطان المريء من بلد إلى بلد آخر. تزداد نسبة الوقوع في بعض المناطق في الصين وإيران (١٠٠ حالة لكل ١٠٠,٠٠٠ نسمة في السنة)، في حين تكون نسبة الوقوع منخفضة في بلدان أخرى كالولايات المتحدة (١٠ حالات لكل ١٠٠,٠٠٠ نسمة في السنة). ولوحظت زيادة واضحة في نسبة حدوث السرطانة الغدية في الثلث السفلي من المريء في الكثير من الدول المتقدمة في العقود الثلاثة الأخيرة. يكثر سرطان المريء حرشفي الخلايا مع التدخين وتناول الكحول في حين تكثر سرطانة المريء الغدية مع حدوث الجزر المعدي المريئي. توصي الكلية الأمريكية للأمراض الهضمية American College of Gastroenterology بضرورة إجراء تنظير هضمي علوي للمرضى الذين يشكون من جزر معدي مريئي مزمن وخاصة في الرجال الذين يتجاوزون الخمسين سنة من العمر. ويعاد التنظير الهضمي العلوي كل ٢-٣ سنوات إذا لم يكشف الفحص النسجي للخزعات وجود خلل التنسج. ويجب تأكيد خلل التنسج شديد الدرجة من قبل مشرح مرضي ثانٍ مع إعادة التنظير الهضمي العلوي بعد ٣ أشهر. ويجب معالجة المرضى المصابين بخلل تنسج شديد الدرجة مترافق مع إصابة مخاطية تنظيرية باستئصال مخاطي عن طريق التنظير endoscopic mucosal resection أو باستئصال جراحي.

يشخص سرطان المريء بالتنظير الهضمي العلوي مع أخذ خزعات متعددة (الشكل ١). وتحديد المرحلة staging أساسي للتدبير من أجل اختيار نمط المعالجة وتحديد الإنذار. يعتمد تحديد المرحلة على الفحص السريري، والفحوص المخبرية، وتنظير القصبات في سرطان المريء حرشفي الخلايا، وعلى التصوير المقطعي المحوسب للصدر والبطن، والصدى (الإيكو) عبر التنظير والـ PET لكشف النقائل البعيدة. يفيد الصدى عبر التنظير - خاصةً عند المرضى المرشحين لعمل جراحي - في تحديد درجة انتشار الورم عبر جدار المريء والكشف عن وجود ضخامات عقدية منصفية تعد مشتبهة حين يتجاوز قطرها ١٠مم. والصدى عبر التنظير أكثر دقة من التصوير المقطعي المحوسب الحلزوني في تحديد المرحلة الموضعية للورم، كما يفيد في أخذ خزعات من ضخامات عقدية منصفية مشتبهة.

يعتمد تحديد مرحلة سرطانة المريء على تصنيف ورم - عقد - نقائل، المعروف اختصاراً باسم الـ TNM، المقترح من قبل اللجنة الأمريكية المشتركة للسرطان American Joint Committee on Cancer (AJCC) (الجدول رقم١ و٢). تختلف نسبة البقيا حسب مرحلة الورم. وتعتمد المعالجة كما في باقي الأورام الخبيثة على تقييم فائدة المعالجة بالمقارنة مع الخطر الناجم عن هذه المعالجة مع الأخذ بالحسبان الخبرة المحلية وتفضيل المريض لطريقة معينة في المعالجة.

تعد الجراحة المعالجة المفضلة في الأورام الموضعة. تستطيع المعالجة الشعاعية شفاء عدد قليل من المرضى واستعيض عنها بإشراك المعالجة الشعاعية والكيميائية. تعتمد المعالجة الكيميائية على الـ cisplatin والـ 5-fluorouracil، كما يمكن استخدام الأدوية الأكثر حداثة كالـ irinotecan والـ taxane. تفيد المعالجة الكيميائية قبل الجراحة في السرطانة الغدية. وتزيد مشاركة المعالجة الشعاعية والكيميائية قبل العمل الجراحي من نسبة البقيا.

معالجة المرض الموضع (المرحلة I): الجراحة هي المعالجة المفضلة للسرطانة الغدية والسرطانة حرشفية الخلايا



الشكل (١) سرطان مريء شائك الخلايا بالتنظير الهضمي العلوي

	الورم البدئي		الضخامات العقدية المنصفية		النقائل البعيدة
Tx	لا يمكن تقييم الورم البدئي	Nx	لا يمكن تقييم النقائل العقدية	Mx	لا يمكن تقييم النقائل
T0	لا يوجد دلائل لورم بدئي	N0	لا يوجد نقائل للعقد اللمفاوية	M0	لا يوجد نقائل بعيدة
Tis	السرطانة اللابدة carcinoma in situ	N1	يوجد نقائل للعقد اللمفاوية	M1	يوجد نقائل بعيدة
T1	ورم يغزو الصفيحة المخصوصة وتحت المخاطية				
T2	ورم يغزو العضلية بالخاصة				
T3	ورم يغزو الغلالة البرانية adventitia				
T4	ورم يغزو البنى المجاورة				

الجدول (١) التصنيف ورم - عقد - نقائل TNM لسرطان المريء.

المرحلة	T	N	M	المعالجة المقترحة
0	Tis	N0	M0	معالجة تنظيرية
I	T1	N0	M0	معالجة تنظيرية أو استئصال مريء ± معالجة كيميائية
IIA	T2 T3	N0 N0	M0 M0	استئصال مريء أو معالجة كيميائية أو كلاهما
IIB	T1 T2	N1 N1	M0 M0	معالجة كيميائية قبل الجراحة ثم استئصال مريء إن أمكن
III	T3 T4	N1 Any N	M0 M0	
IVA **IVB**	Any T Any T	Any N Any N	M1a M1b	معالجة كيميائية وتلطيفية بحسب الحاجة

الجدول (٢) تحديد مرحلة سرطان المريء بحسب الـ AJCC.

خاصة عند عدم إصابة الطبقة تحت المخاطية والعضلية بالخاصة (T1-2-N0-1). يشمل العمل الجراحي استئصال المريء ومفاغرة المعدة مع المريء الرقبي أو استخدام قطعة من القولون لإعادة الوصل بين المريء والمعدة. هناك اختلاف حول معالجة السرطانة السطحية داخل المخاطية (Tis-T1a-N0) إذ يعتقد بعضهم أن المعالجة الجراحية هي المفضلة في حين يلجأ آخرون إلى الاستئصال المخاطي عبر التنظير. لا تستطب المعالجة الكيميائية والشعاعية في معالجة الورم الموضع.

معالجة المرض المنتشر (المرحلة II A- III): لا تعد الجراحة المعالجة المرجعية لعدم إمكان استئصال الورم استئصالاً كاملاً في عدد كبير من المرضى. تؤدي المعالجة الشعاعية والكيميائية قبل العمل الجراحي (معالجة ثلاثية) إلى أفضل احتمال للشفاء. والمعالجة الثلاثية هجومية وغالية الثمن.

يمكن إشراك المعالجة الكيميائية والشعاعية في المرضى الذين لا يستطيعون تحمل العمل الجراحي. ويكتفى بالمعالجة الملطفة في المرضى الذين تكون حالتهم سيئة بعد الموازنة بين نسبة الشفاء المنخفضة والمراضة الناجمة عن المعالجة.

معالجة النقائل البعيدة (المرحلة IV): يلجأ في هذه الحالة إلى المعالجة الملطفة. وقد تزيد المعالجة المشتركة الشعاعية والكيميائية من نسبة البقيا مع الانتباه للتأثيرات الجانبية لهذه المعالجة.

المعالجة التلطيفية بالتنظير: تتوافر عدة طرق تنظيرية ملطفة لمعالجة سرطان المريء. يخفف توسيع المريء عبر التنظير من عسر البلع مؤقتاً. كما يخفف الإستنت (الدعامة) المعدني العادي والإستنت المعدني المغطى - وهو الأفضل - من عسر البلع على نحو ملحوظ. وحقن الكحول داخل الورم طريقة رخيصة الثمن ولكنه قد يؤدي إلى حدوث انثقاب مريء أو التهاب منصف كيميائي. يمكن فتح لمعة المريء باستخدام الليزر ياغ Nd: YAG laser أو التخثير بالأرغون argon plasma coagulation أو المعالجة الضوئية الحركية photodynamic therapy بعد حقن دواء حساس للضوء بالطريق الوريدي يتوضع في النسيج الورمي مما يسمح بتطبيق معالجة ضوئية على الأنسجة التي يتركز فيها الدواء وبالتالي تخريب النسيج الورمي.

تبلغ نسبة البقيا لخمس سنوات ٣٥-٦٠٪ في المرضى في المرحلة I أو A II، و١٥-٢٥٪ في المرضى في المرحلة B II أو III. والسرطان شائك الخلايا أسوأ إنذاراً من السرطان الغدي بسبب مكان توضعه وميله للانتشار اللمفاوي واشتراكه وسرطانات أخرى.

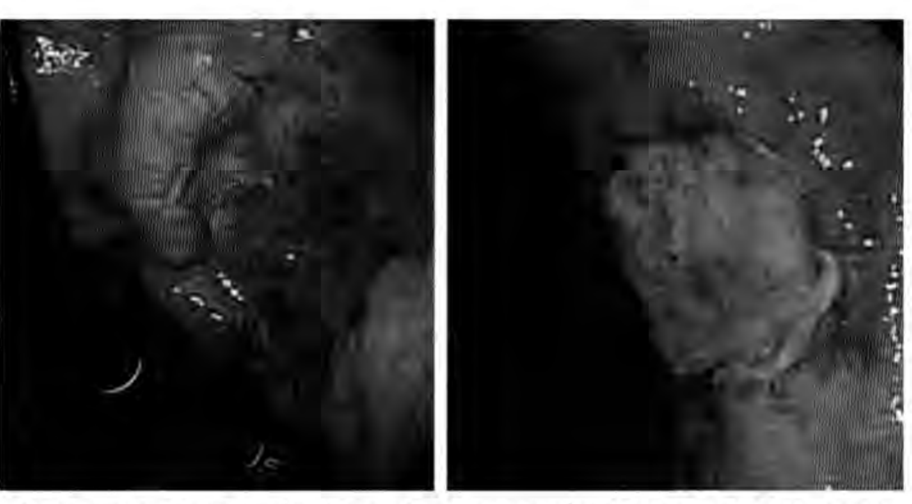
ثانياً- سرطان المعدة gastric cancer:

سرطان المعدة هو ثاني سبب للوفيات الناجمة عن السرطان في العالم بعد سرطان الرئة. ينجم سرطان المعدة في ٩٠٪ من الحالات عن سرطانة غدية adenocarcinoma. تناقصت نسبة وقوع سرطانة المعدة الغدية كثيراً في دول العالم المتقدم، وقد يكون ذلك ناجماً عن زيادة نسبة تناول الخضار والفواكه الطازجة وتناقص نسبة تناول الأطعمة المملحة والمحفوظة التي تحوي نسبة عالية من النيترات. هناك تباين كبير في نسبة وقوع سرطانة المعدة الغدية بحسب المناطق الجغرافية في العالم، فتشاهد أعلى نسبة وقوع في اليابان. وأظهرت دراسات وبائية متعددة وجود علاقة بين زيادة نسبة وقوع سرطان المعدة وانخفاض المستوى الاجتماعي والاقتصادي، وقد يكون ذلك ناجماً عن زيادة نسبة الخمج بجرثومة الحلزونية البوابية. ومع انخفاض نسبة وقوع سرطان المعدة على نحو عام لوحظ في العقود الثلاثة الأخيرة زيادة نسبة وقوع سرطان المعدة الداني وسرطان الوصل المعدي المريئي اللذين يشتركان من الناحية السببية مع جزر معدي مريئي ومريء باريت Barrett.

يقسم سرطان المعدة من الناحية التشريحية المرضية إلى نمطين: النمط المعوي intestinal type وهو النمط المسيطر في البلدان التي تكون فيها نسبة وقوع هذا السرطان عالية، والنمط المنتشر diffuse type الذي يشاهد في المرضى الأصغر عمراً وإنذاره أسوأ. كما يقسم سرطان المعدة إلى سرطان مبكر early stage cancer لا يصيب الطبقة العضلية دون النظر لإصابة العقد اللمفاوية، وسرطان متقدم advanced stage cancer. ينتقل سرطان المعدة بالطريق الدموي إلى الكبد، والرئة، والأعضاء الصلبة الأخرى، والسرة (عقدة الأخت ماري جوزيف)، والمبيض (ورم كروكنبرغ)، والعقد فوق الترقوة اليسرى (عقدة فيرشوف)، ورتج دوغلاس (رف بلومر). يشير وجود هذه الانتقالات البعيدة إلى صعوبة إجراء استئصال جراحي شاف.

توصي الجمعية الأمريكية الهضمية بإجراء تنظير هضمي علوي حين وجود عسر هضم حديث العهد في مريض يتجاوز الـ ٥٥ سنة، أو حين وجود أعراض منبئة بالخطر alarm symptoms قبل عمر الـ ٥٥ كنقص الوزن، أو عسر بلع مترق، أو نزف هضمي، أو وجع البلع، أو كتلة مجسوسة، أو يرقان. يعتمد تشخيص سرطان المعدة على تأكيد نسيجي من عينات مأخوذة بالتنظير الهضمي العلوي. يشمل التشخيص التفريقي لسرطان المعدة قرحة المعدة السليمة التي تتميز من قرحة المعدة الخبيثة بأنها أصغر حجماً مع حواف منتظمة وثنيات معدية منتظمة تحيط بالقرحة (الشكل ٢). ينبغي عند وجود قرحة معدية في أثناء التنظير أخذ خزعات متعددة من حواف القرحة وليس من مركزها الذي يحوي على أنسجة متنخرة غير ورمية. تصل حساسية تشخيص قرحة المعدة الخبيثة إلى ٩٩٪ عند أخذ ٨ خزعات. كما ينبغي أخذ خزعات متعددة من مكان تندب القرحة المعدية إذ يمكن لقرحة معدية خبيثة أن تشفى على نحو جزئي.

وتحديد المرحلة أساسي لاختيار طريقة العلاج وتحديد الإنذار. يعتمد تحديد المرحلة بحسب اللجنة الأمريكية المشتركة للسرطان AJCC على تصنيف ورم - عقد - نقائل TNM (الجدول ٣). ويفيد الصدى مع التنظير في تقييم



(الشكل ٢) قرحة معدية سليمة في الأيمن وقرحة معدية خبيثة في الأيسر بالتنظير الهضمي العلوي.

غزو الورم لجدار المعدة.

يعطي التصوير المقطعي المحوسب والتصوير بالرنين المغنطيسي نتائج مشابهة للصدى عبر التنظير باستخدام مواد ظليلة، كما يمكن لهاتين الطريقتين أن تقيّما وجود العقد والنقائل بالفحص نفسه. يوصى بإجراء تنظير بطن مع غسالة صفاقية لإجراء فحص خلوي لتقييم النقائل الصفاقية في المرحلة T3 -T4.

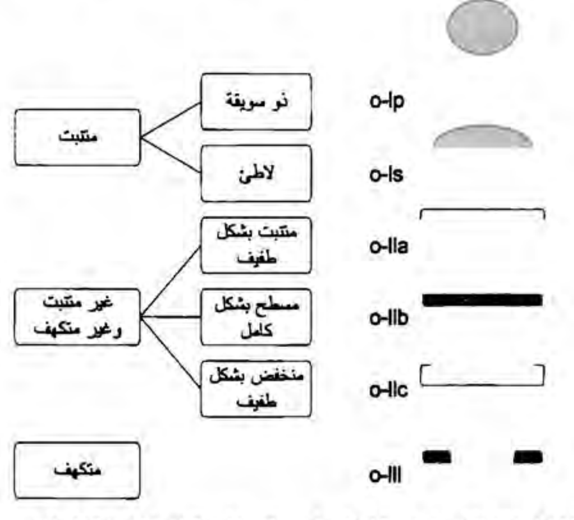
يساعد تحديد المرحلة الشكلي إضافة إلى تحديد المرحلة وفق التصنيف TNM - في السرطان ذي المرحلة المبكرة - على التنبؤ بالإنذار ونسبة الشفاء قبل المعالجة التنظيرية (الشكل ٣).

تبقى الجراحة المعالجة المفضلة لسرطان المعدة غير المرافق للنقائل. يجرى استئصال معدة تحت تام قاصٍ للسرطان المتوضع في القسم المتوسط أو السفلي للمعدة، واستئصال معدة تحت تام دانٍ أو استئصال معدة تام مع استئصال مريء للسرطان المتوضع في الفؤاد. يجرى منوالياً استئصال مرافق للعقد اللمفاوية الناحية، ولكن ما زال هنالك خلاف حول مدى اتساع استئصال العقد الناحي وحدوث الشفاء.

تُعطى المعالجة الكيميائية قبل الجراحة neoadjuvant chemotherapy لتحديد انتشار الورم قبل الجراحة وبالتالي

المرحلة	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T1 T2a/b	N1 N0	M0 M0
II	T1 T2a/b T3	N2 N1 N0	M0 M0 M0
IIIA	T2a/b T3 T4	N2 N1 N0	M0 M0 M0
IIIB	T3	N2	M0
IV	T4 T1-3 Any T	N1-3 N3 Any N	M0 M0 M1

الجدول (٣) تحديد مرحلة سرطان المعدة بحسب الـ AJCC.



الشكل (٣) التصنيف الشكلي لسرطان المعدة في المرحلة المبكرة

إنقاص حجم الاستئصال الجراحي، في حين تُعطى المعالجة الكيميائية المساندة بعد العمل الجراحي adjuvant chemotherapy لإنقاص نسبة نكس الورم بعد الجراحة. كما تُعطى المعالجة الكيميائية لإطالة فترة البقيا ومعالجةً ملطفة من دون جراحة. يستخدم الـ 5-FU في المعالجة الكيميائية. لا يوجد دواء واحد ناجع في إطالة نسبة البقيا في سرطان المعدة المتقدم؛ مما دعا إلى مشاركة عدة أدوية. تورد مؤسسة السرطان الوطنية National Cancer Institution الاحتمالات المرجعية التالية: الـ 5-FU وحده، والسيسبلاتين وحده، والسيسبلاتين مع الـ 5-FU (CF)، والـ etoposide واللوكوفيرين والـ 5-FU (ELF)، والـ 5-FU والدوكوروبيسن والميتوتريكسات (FAMTX). كما توجد طرائق علاجية قيد التقييم كاللوكوفيرين والـ 5-FU والأوكساليبلاتين (FOLFOX)، أو حمض الفوليك والـ 5-FU والإرينوتيكان (FOLFIRI).

تشمل المعالجة التنظيرية لسرطان المعدة المخاطي السطحي الذي لا يتجاوز قطره ٢سم إجراء استئصال مخاطي عبر التنظير endoscopic mucosal resection، أو ما يعرف اختصاراً بالـ EMR، بعد حقن مصل ملحي في الطبقة تحت المخاطية للتقليل من نسبة حدوث الانثقاب. كما تشمل المعالجة التنظيرية لسرطان المعدة المخاطي السطحي تسليخ تحت المخاطية التنظيري endoscopic submucosal dissection، أو ما يعرف اختصاراً بالـ ESD، للأورام الأكبر حجماً إذ يمكن استئصال آفات يصل قطرها إلى ١٠سم. إن تسليخ تحت المخاطية التنظيري تقنية صعبة ويحتاج إجراؤها إلى وقت طويل وترافقها مضاعفات بنسبة عالية كالنزف الشديد أو الانثقاب.

تبلغ نسبة البقيا مدة ٥ سنوات في سرطان المعدة ٢٠٪ مما يشير إلى صعوبة حصول شفاء في هذا السرطان. يشير وجود نقص وزن أو عسرة بلع أو كتلة بطنية مجسوسة إلى إنذار سيئ. يفضل تطبيق برنامج نخل لسرطان المعدة بإجراء تنظير هضمي علوي عند الأشخاص ذوي خطر الإصابة العالي لتحسين نسبة البقيا.

ثالثاً- سرطان المعي الدقيق small bowel cancer:

سرطان المعي الدقيق نادر جداً ويمثل ١-٢٪ من مجمل سرطانات الأنبوب الهضمي، مع أن المعي الدقيق يمثل ٧٥٪ من مجمل طول الأنبوب الهضمي و٩٠٪ من مساحة الغشاء المخاطي للأنبوب الهضمي. وقد يعود ذلك إلى قصر فترة التماس بين المعي الدقيق والعوامل المسرطنة المحتملة وزيادة تركيز المفرزات الصفراوية والمعثكلية ونقص تركيز الجراثيم ووجود جهاز مناعي متطور معتمد على أضداد الغلوبولين المناعي A. هناك ٤ أنماط تشريحية مرضية لسرطان المعي الدقيق: السرطانة الغدية وتمثل ٤٠-٥٠٪ من مجمل السرطانات، والأورام الغدية الصماوية وتمثل ٢٠-٤٠٪ من مجمل الحالات وأكثرها شيوعاً ورم الكارسينوئيد الذي يتوضع في اللفائفي عادةً، واللمفوم الذي يمثل ١٥٪ من مجمل الحالات، والـ gastrointestinal stromal tumours (GIST) الذي يمثل ١٠-١٥٪ من مجمل الحالات. وسيقتصر فيما يلي على دراسة السرطانة الغدية.

تتوضع معظم سرطانات المعي الدقيق في الاثني عشري وخاصة حول مجل فاتر (٥٠٪ من مجمل الحالات) ثم يليه الصائم (٣٠٪) وأخيراً اللفائفي (٢٠٪). تشمل عوامل الخطورة لحدوث سرطان المعي الدقيق داء كرون وداء المرجلات الغدي العائلي familial adenomatous polyposis وسرطان القولون والمستقيم غير المرجلي الوراثي HNPCC. تكون الأعراض السريرية غير نوعية عادةً وتشمل الألم البطني والغثيان والقياء وانسداد الأمعاء. تختلف الأعراض باختلاف حجم الورم ومكان توضعه في المعي الدقيق إذ تتظاهر أورام الاثني عشري بيرقان ناجم عن انسداد الطرق الصفراوية خارج الكبد، في حين تتظاهر الأورام التي تتوضع بعد رباط ترايتز بانسداد معوي أو نزف هضمي. يعد فقر الدم صغير الكريات وناقص الصباغ أكثر الموجودات المخبرية مصادفةً ويكون الدم الخفي بفحص البراز إيجابياً لدى معظم المرضى. يتأخر التشخيص في معظم الحالات بسبب عدم نوعية الأعراض والعلامات السريرية والفحوص المخبرية مما يسيء إلى الإنذار إذ تصادف النقائل في ٥٠٪ من المرضى عند التشخيص.

هناك طرق متعددة لدراسة المعي الدقيق تشمل التصوير الظليل للمعي الدقيق والحقنة المعوية عبر التنظير enteroclysis، والتصوير المقطعي المحوسب متعدد الشرائح MSCT مع الحقنة المعوية عبر التنظير أو من دونها، والتصوير بالرنين المغنطيسي مع الحقنة المعوية أو من دونها، والتصوير المقطعي بإصدار البوزيترون positron emission tomography (PET)، وتنظير المعي الدقيق بطريقة الدفع push enteroscopy، والتنظير المحفظي الفيديوي video capsule endoscopy (VCE)، وتنظير المعي الدقيق ببالون واحد أو بالون مضاعف، وتنظير المعي الدقيق في أثناء العمل الجراحي. تختلف الطرق السابقة بعضها عن بعض بنسبة

حساسيتها لتشخيص الورم وبنسبة المضاعفات الناجمة عنها.

يعتمد تحديد مرحلة سرطان المعي الدقيق وفق اللجنة الأمريكية المشتركة للسرطان AJCC على التصنيف ورم - عقد - نقائل TNM (الجدول ٤).

المرحلة	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1-2	N0	M0
II	T3-4	N0	M0
III	Any T	N1	M0
IV	Any T	Any N	M1

الجدول (٤) تحديد مرحلة سرطان المعي الدقيق بحسب الـ AJCC.

إن الاستئصال الجراحي الواسع للسرطان المبكر هو المعالجة الشافية الوحيدة ولكنه غير ممكن إلا في حالات قليلة. تشير بعض التقارير إلى زيادة نسبة البقيا عند مشاركة الجراحة والمعالجة الكيميائية باستخدام الـ 5-FU وحده أو مع أدوية أخرى ولكن لا توجد تجارب سريرية معشاة تتناول هذا الموضوع، وبالتالي يعالج سرطان المعي الدقيق بالطريقة نفسها التي يعالج فيها سرطان القولون والمستقيم.

رابعاً- سرطان القولون والمستقيم colorectal cancer:

يشخص كل سنة في العالم مليون حالة جديدة من سرطان القولون والمستقيم. وتمثل وفيات هذا السرطان ١٠٪ من مجمل الوفيات الناجمة عن السرطان في الولايات المتحدة الأمريكية. وتمثل السرطانة الغدية الغالبية العظمى من سرطانات القولون والمستقيم وهي التي سيتم مناقشتها فيما يلي.

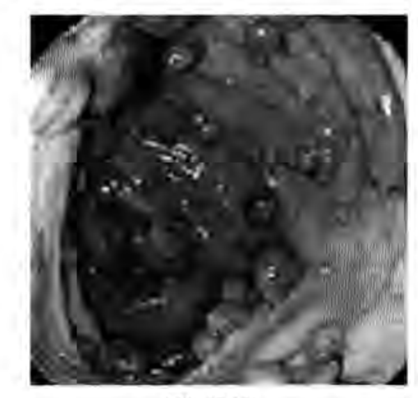
تسبق الأورام الغدية adenomas حدوث سرطان القولون والمستقيم في الغالبية العظمى من الحالات. يتظاهر الورم الغدي عيانياً ببروز الغشاء المخاطي بروزاً سليلي الشكل، ويتظاهر نسيجياً بشكل أنبوبي tubular، أو زغابي villous، أو مختلط أنبوبي زغابي tubule-villous. يشمل الورم الغدي المتقدم advanced adenoma - الذي يعد أقرب إلى سرطان القولون - وجود آفة أكبر من ١سم، وخلل تنسج شديد الدرجة high grade dysplasia، ونمطاً نسيجياً زغابياً. تمثل الآفات المسطحة أو المنخفضة عيانياً ١٠٪ من مجمل الأورام الغدية، وتؤهب أيضاً لحدوث السرطان. تصعب معرفة نسبة انتشار الورم الغدي القولوني على نحو دقيق، ويعتقد أن ٢٥-٤٠٪ من الأشخاص الذي يخضعون للتقصي screening بتنظير قولون منوالي لديهم ورم غدي. وسلائل فرط التنسج hyperplastic polyps الصغيرة والمتوضعة في القسم القاصي من القولون لا تعد مؤهبة لحدوث سرطان القولون، في حين يزداد خطر حدوث سرطان القولون حين تكون هذه السلائل كبيرة (> ١سم) وعديدة (أكثر من ٣٠) وحين تحوي مكونة غدية مرافقة. تم التعرف مؤخراً إلى أورام غدية منشارية serrated adenomas قد تكون مؤهبة لحدوث سرطان القولون.

تتشارك حوادث جزيئية متعددة في تحول الغشاء المخاطي الطبيعي إلى ورم غدي ومن ثم إلى سرطانة غدية. وقد تحدث طفرات في جينات متعددة: APC، DCC، K-ras، والـ p35. كما قد تحدث طفرات تؤدي إلى غياب إصلاح عدم التوافق الدنوي DNA mismatch repair مما يؤدي إلى عدم ثبات السواتل المجهرية microsatellite instability.

يزداد خطر حدوث سرطان القولون والمستقيم بتقدم العمر إذ تبلغ نسبة الوقوع ١:٢٠ بعد عمر التسعين سنة. ونسبة إصابة النساء إلى الرجال أعلى في سرطان القولون الداني (أعور، قولون صاعد، قولون معترض) مقارنة بسرطان القولون القاصي (قولون نازل، سين، مستقيم). يزداد خطر حدوث سرطان القولون والمستقيم حين وجود قصة سابقة لورم غدي قولوني، أو وجود ورم غدي متقدم، أو استئصال سابق لسرطان قولون ولاسيما في السنوات الثلاث الأولى بعد الاستئصال. كما يزداد هذا الخطر في التهاب القولون التقرحي المزمن خاصة حين تتجاوز مدة الإصابة ١٠ سنوات أو حين وجود إصابة شاملة للقولون، أو وجود إصابة مرافقة لالتهاب الطرق الصفراوية المصلب الأولي. وينطبق ذلك أيضاً على داء كرون على نحو مماثل لما في التهاب القولون التقرحي. يزيد الداء السكري والبدانة في زيادة خطر حدوث هذا السرطان.

تختلف نسبة وقوع سرطان القولون والمستقيم باختلاف المناطق الجغرافية مما يوحي بوجود عوامل بيئية مؤهبة. تحرض الحمية الغذائية من النمط الغربي westernized diet (غنية بالشحوم وفقيرة بالألياف والخضار والفواكه) على تشكل ورم القولون في التجارب المجراة على الحيوانات. ويزداد خطر حدوث سرطان القولون بمقدار ٢-٣ مرات عند المدخنين بعد فترة كمون تمتد لثلاثة عقود.

تصادف قصة عائلية لسرطان قولون ومستقيم عند ١٥-



الشكل (٤)

تنظير القولون في الشكل التقليدي لداء السلائل الغدي العائلي

٢٠٪ من مجمل المرضى. يزداد خطر الإصابة بمقدار ٢-٤ مرات حين وجود قريب من الدرجة الأولى أو أكثر مصاب بهذا السرطان. وصفت عدة متلازمات وراثية مترافقة مع سرطان القولون والمستقيم تشمل داء السلائل الغدي العائلي familial adenomatous polyposis (FAP) بأشكاله المختلفة (الشكل ٤) وسرطان القولون والمستقيم غير السليلي الوراثي hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC) وداء السلائل المترافق مع الـ MYH (MYH-associated polyposis)، ومتلازمة بوتز- جيغر.

يبقى الكشف المبكر حجر الأساس لإنقاص خطر سرطان القولون والمستقيم. يبدأ التقصي screening بعمر ٥٠ سنة على نحو عام ويمكن البدء بعمر أبكر عند الأشخاص ذوي خطر الإصابة العالي كالمدخنين (٤٥ سنة). لا يتوجب إجراء تقصٍ منوالي عند الأشخاص بعمر ٧٥ - ٨٥ سنة، كما يعد الأشخاص الذين يتجاوزون الـ ٨٥ سنة مضاد استطباب للتقصي. ينبغي لأي اختبار تقصٍ أن يكشف ٥٠٪ على الأقل من الحالات وقت الاختبار. يتم التقصي بطرائق مختلفة تشمل اختبار الدم الخفي في البراز بالاعتماد على الغاياك guaiac-based fecal occult blood test (gFOBT) الذي ينبغي تكراره سنوياً وعدم استخدامه في العيادات وإنما وسيلة تقصٍ لجمهرة كبيرة من السكان، واختبار الدم الخفي بالبراز بطريقة كيميائية مناعية (iFOBT) الذي ينبغي تكراره سنوياً، واختبار البراز المعتمد على الدنا الذي يكشف أكثر الطفرات الجينية شيوعاً في سرطان القولون لكنه اختبار مكلف مما يحد من استخدامه الواسع، والحقنة الباريتية بالتباين المضاعف التي قل استخدامها حالياً كوسيلة تقصٍ، وتصوير القولون المقطعي المحوسب CT colonography الذي ينبغي تكراره كل ٥ سنوات، وتنظير المستقيم والسين الذي ينبغي تكراره كل ٥ سنوات، وتنظير القولون الذي يعد المعيار الذهبي للتقصي والذي ينبغي تكراره كل ١٠ سنوات لكنه قد يحدث بعض المضاعفات كالانثقاب والنزف التالي لاستئصال السلائل واضطراب النظم الناجم عن التركين. نشرت عدة جمعيات طبية عالمية تعليمات ناظمة لتقصي سرطان القولون والمستقيم. تختلف التوصيات المنصوح بها في هذه التعليمات الناظمة إذ يفضل بعضهم إجراء اختبار البراز المعتمد على الدنا وتصوير القولون المقطعي المحوسب، في حين يفضل آخرون استخدام الطرائق المدروسة على نحو أكبر كاختبار الدم الخفي في البراز وتنظير القولون.

تعني الوقاية الكيميائية chemoprevention من سرطان القولون إعطاء أدوية تقي من حدوث التسرطن. تشمل هذه الأدوية مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية أو المثبطات الانتقائية للـ COX-2 أو الكلسيوم. لم يتم تطبيق هذه الوقاية الكيميائية من الناحية العملية بسبب تأثيراتها الجانبية غير المقبولة أو لعدم إثبات فعاليتها أو للأمرين معاً.

أعراض سرطان القولون وعلاماته غير نوعية وتختلف بحسب حجم الورم ومرحلته ومكان توضعه في القولون. **تشمل المظاهر السريرية** البراز الزفتي والنزف من المستقيم والألم البطني وتبدل عادات التغوط ونقص الوزن والغثيان والقياء والتعب وفقر الدم. يتظاهر ورم القولون الداني بفقر دم بعوز الحديد بسبب النزف الخفي، في حين يتظاهر ورم القولون القاصي ببراز رفيع ونزف صريح وزحير برازي. ويتظاهر الورم في ٢٠٪ من الحالات بانتقالات بعيدة كضخامة كبد أو طحال أو ضخامات عقدية مجسوسة.

يعد تنظير القولون الفحص المفضل للتشخيص؛ إذ يسمح بإجراء خزعات لتأكيد التشخيص واستئصال السلائل حين وجودها. ويعد تصوير القولون المقطعي المحوسب فحصاً مساعداً لتنظير القولون حين وجود صعوبة تقنية في إجراء تنظير قولون كامل أو حين وجود ورم ساد للمعة. يشمل التشخيص التفريقي لسرطان القولون والمستقيم الأورام الخبيثة التي تنتقل للقولون كالثدي والمبيض والموثة والرئة والمعدة. قد تنشأ اللمفومة أو الأورام القتامينية الخبيثة على حساب القولون أو تنتقل إليه. كما يمكن لبعض الأمراض السليمة كداء كرون والانتباذ البطاني الرحمي endometriosis، ومتلازمة قرحة المستقيم المفردة أن تقلد سرطان القولون ولكن يصحح التشخيص عادةً بالفحص النسيجي. يعتمد تحديد المرحلة قبل العمل الجراحي على إجراء تصوير مقطعي محوسب للصدر وللبطن والحوض، وصورة صدر بسيطة للبحث عن نقائل رئوية. يفيد الصدى

عبر التنظير في سرطان المستقيم لمعرفة درجة غزو الورم للجدار ووجود إصابة في الضخامات العقدية الناحية. قد تعطي معايرة مولد الضد السرطاني الجنيني carcinoembryonic antigen (CEA) معلومات إنذارية إضافية من دون وجود اتفاق على فائدته في هذا المجال. وتحدد مرحلة الورم على نحو نهائي في أثناء الاستئصال الجراحي باستخدام التصنيف TNM وفق اللجنة الأمريكية المشتركة للسرطان AJCC (الجدولان ٥ و ٦).

تعتمد معالجة سرطان القولون والمستقيم على تحديد مرحلة الورم وتشمل المعالجة الجراحية، والمعالجة الكيميائية أو الشعاعية أو كليهما معاً. المعالجة الجراحية أساسية إذا لم يكن هناك مضاد استطباب ناجم عن مرحلة الورم أو عن مراضات مرافقة، وينبغي استئصال ١٢ عقدة ناحية مع الورم البدئي من أجل الفحص النسيجي، ويمكن استئصال نقائل كبدية أو رئوية معزولة عند بعض المرضى لتحسين الإنذار. تستطب المعالجة الكيميائية المساندة (بعد العمل الجراحي) adjuvant في المرحلة III وفي بعض الحالات المنتقاة من المرحلة II باستخدام دواء واحد أو مشاركة عدة أدوية كالـ 5-FU مع اللوكوفيرين والأوكساليبلاتين oxaliplatin (المعروفة باسم FOLFOX) الذي يزيد نسبة البقيا لمدة ٣ سنوات من ٧٢٪-٧٨٪. تتوافر عدة خيارات للمعالجة الكيميائية لسرطان القولون والمستقيم المنتقل من بينها الـ FOLFOX أو الـ FOLFIRI (5-FU واللوكوفيرين وirinotecan)، كما يمكن الحصول على فائدة علاجية بإضافة دواء بيولوجي كالـ bevacizumab الذي يرتبط بعامل النمو البطاني الوعائي VEGF. تعد المعالجة المشتركة الشعاعية والكيميائية قبل

	الورم البدئي T		ضخامات عقدية ناحية N		نقائل بعيدة M
T0	لا يوجد دلائل لورم بدئي	N0	لا يوجد نقائل عقدية ناحية	M0	لا يوجد نقائل بعيدة
T1	ورم يغزو الطبقة تحت المخاطية	N1	نقائل في ١- ٣ عقد ناحية	M1	يوجد نقائل بعيدة
T2	ورم يغزو العضلية بالخاصة	N2	نقائل في ≤ ٤ من العقد الناحية		
T3	ورم يجتاح العضلية بالخاصة				
T4	ورم يغزو البنى المجاورة				

الجدول (٥) التصنيف TNM لسرطان القولون والمستقيم.

المرحلة	TNM	المعالجة المفضلة لسرطان القولون	المعالجة المفضلة لسرطان المستقيم
I	T1 N0 M0 T2 N0 M0	استئصال جراحي	استئصال جراحي
II	T3 N0 M0 T4 N0 M0	استئصال جراحي ثم معالجة كيميائية ممكنة في حال وجود علامات نسيجية منبئة بنكس عالٍ	معالجة كيميائية/شعاعية neoadjuvant، يتلوها استئصال جراحي ثم معالجة كيميائية/شعاعية مساندة
III	Any T N1 M0 Any T N2 M0	استئصال جراحي ثم معالجة كيميائية مساندة adjuvant	معالجة كيميائية/شعاعية، يتلوها استئصال جراحي ثم معالجة كيميائية/شعاعية مساندة
IV	Any T Any N M1	معالجة كيميائية وعرضية استئصال نقائل كبدية أو رئوية معزولة	معالجة كيميائية وعرضية استئصال نقائل كبدية أو رئوية معزولة

الجدول (٦) تحديد مرحلة سرطان القولون والمستقيم وفق الـ AJCC

العمل الجراحي neoadjuvant في سرطان المستقيم المتقدم (T3- T4- نقائل عقدية) المعالجة المرجعية حالياً وتهدف إلى إنقاص مرحلة الورم، كما يكون قسم كبير من هؤلاء المرضى مرشحين لمعالجة كيميائية مساندة بعد العمل الجراحي adjuvant. يمكن إجراء معالجة شعاعية أو كيميائية ملطفة للمرضى الذين يشكون من انسداد معوي أو من مضاعفات أخرى ناجمة عن كبر حجم الورم أو عن وجود نقائل. ويمكن وضع استنت قولوني (دعامة) ملطف بالطريق التنظيري لمعالجة الانسداد المعوي.

يتحدد إنذار سرطان القولون والمستقيم بمرحلة الورم حين التشخيص. تشمل العوامل التي تشير إلى سوء الإنذار بعد المعالجة وجود ورم متبقٍ، والغزو الوعائي اللمفاوي وارتفاع مستوى الـ CEA. يكون إنذار المرض ممتازاً في المرحلة المبكرة بالرغم من تعرض هؤلاء المرضى لخطر نكس الورم الأولي أو ظهور انتقالات.

خامساً- سرطان الشرج anal cancer:

يصنف سرطان الشرج **إلى** سرطانة بشرانية (بشروانية) epidermoid carcinomas وخباثات غير بشرانية.

١- سرطانة الشرج البشرانية:

وصفت أنماط نسيجية متعددة لسرطانة الشرج تشمل النمط حرشفي الخلايا squamous cell وهو الأكثر شيوعاً (٧٥٪)، والنمط مذرقي المنشأ cloacogenic، والنمط البشراني المخاطي mucoepidermoid، والنمط الكشمي صغير الخلايا small cell anaplastic. تصنف الأنماط السابقة كلها ضمن إطار السرطانة البشرانية من أجل سهولة المقاربة السريرية. سرطانة الشرج البشرانية نادرة وتمثل ٢٪ من مجمل سرطانات القولون. يبلغ متوسط العمر عند الإصابة ٦٠ سنة. تكون الأعراض السريرية غير نوعية كالألم الشرجي والحكة والنزف والنجيج discharge من الشرج، وقد تعزى هذه الأعراض إلى أمراض الشرج والمستقيم السليمة الشائعة. يشخص الورم عادةً عند ظهور أعراض إضافية تدل على وجود ورم متقدم كعدم الاستمساك، وتبدل عادات التغوط، وناسور مستقيمي مهبلي أو ناسور مستقيمي مثاني. وقد تكون التظاهرة الوحيدة في حالات نادرة وجود ضخامة عقدية أُربية انتقالية.

يقيّم المس الشرجي - الذي يجرى تحت التخدير إذا لزم الأمر - حجم الكتلة الشرجية وحركتها، وارتشاح البنى المجاورة، ووجود ضخامات عقدية حول المستقيم. وينبغي إجراء تنظير قولون لنفي وجود سرطان قولوني مستقيمي.

قد يظهر التصوير المقطعي المحوسب وجود ضخامات عقدية حول الأبهر أو ضخامات حوضية. يمكن أخذ رشافة بإبرة رفيعة من الضخامات العقدية حول المستقيم بالصدى عبر الشرج.

كانت المعالجة المفضلة القطع البطني العجاني الجذري radical abdominoperineal resection الذي يشمل المصرة الشرجية والمستقيم ورافعات الشرج مع تفميم القولون النهائي. وأظهرت الدراسات اللاحقة أن المشاركة بين المعالجة الشعاعية والكيميائية باستخدام الـ 5-FU مع الـ mitomycin-C أو الـ cisplatin هي المعالجة المفضلة حتى في الأورام الكبيرة المتقدمة. ينبغي إجراء خزعات متعددة بعد هذه المعالجة لنفي وجود بقايا نسيجية ورمية، وإن وجدت يجرى استئصال جراحي جذري قد يشفي ٥٠٪ من الحالات.

٢- خباثات الشرج غير البشرانية:

تشمل السرطانة الغدية، **وداء** باجيت، **والورم** القتاميني، وسرطانة الخلية القاعدية.

أ- السرطانة الغدية: تنشأ السرطانة الغدية من نهاية المستقيم وتغزو القناة الشرجية. ومن الشائع حدوث النكس حتى بعد القطع البطني العجاني الجذري.

ب- داء باجيت: مرض نادر جداً يصيب الجلد حول الشرج، متوسط العمر حين الإصابة ٦٠ سنة. يتظاهر هذا الداء بحكة شرجية، وقد يتظاهر في حالات أقل بنزف أو تغير في عادات التغوط. يظهر الفحص السريري لويحات محددة الحواف احتقانية وأكزيمائية الشكل ترافقها أحياناً تقرحات. تبدو خلايا باجيت الوصفية بالفحص النسيجي بشكل خلايا ظهارية مدورة كبيرة مع هيولى شاحبة ونواة كبيرة. ويجب في هؤلاء المرضى إجراء تنظير قولون قبل المعالجة. يعالج هذا الداء بالاستئصال الجراحي الذي يحدده امتداد الإصابة، ودور المعالجة الشعاعية والكيميائية غير واضح.

ج- الورم القتاميني: يمثل الورم القتاميني ١٪ من مجمل أورام الشرج. يتظاهر بنزف مستقيمي، وقد يبدو بمظهر مشابه لخثرة باسورية خارجية بالفحص السريري خاصةً وأن ٢٥٪ من الحالات ليس لها مظهر قتاميني عياني. وتبلغ نسبة البقيا لخمس سنوات ١٥-٢٠٪. ليس للاستئصال الجذري ميزات واضحة بالمقارنة مع الاستئصال الموضع الواسع.

د- سرطانة الخلية القاعدية: سرطانة الخلية القاعدية لجلد حول الشرج نادرة وتتظاهر بشكل تسمك في ثنيات الجلد مع تقرح مركزي. يكون الإنذار جيداً بعد الاستئصال

الموضعي والمعالجة الشعاعية.

سادساً- سرطان الخلية الكبدية hepatocellular carcinoma:

يعد سرطان الخلية الكبدية خامس سبب للسرطان من جهة الشيوع وثالث سبب للوفاة من السرطان في العالم. بلغت نسبة الوقوع العالمية لسرطان الخلية الكبدية عام ٢٠٠٢ بحسب الوكالة الدولية لدراسة السرطان International Agency for Research on Cancer ١٥,٨ لكل ١٠٠.٠٠٠ نسمة من الرجال و٥,٨ لكل ١٠٠.٠٠٠ نسمة من النساء. تبلغ نسبة إصابة الرجال إلى النساء ٢,٧ :١. يرافق سرطان الخلية الكبدية في ٩٠-٩٥٪ من الحالات تشمع كبدي. تشمل عوامل الخطورة الإصابة بالفيروس ب، والفيروس ث، والكحول، والأسباب الأخرى لتشمع الكبد كالتهاب الكبد التشحمي غير الكحولي NASH وعوز الألفا-١-انتي تريبسين وداء الصباغ الدموي الوراثي hereditary hemochromatosis. كما تشمل عوامل الخطر الأخرى التعرض للأفلاتوكسين aflatoxin الغذائي والتدخين والداء السكري. تشاهد أعلى نسبة وقوع لهذا السرطان في جنوب شرقي آسيا وفي إفريقيا، وتنجم عن الإصابة بالتهاب الكبد الفيروسي المزمن ب وعن التعرض للأفلاتوكسين الغذائي.

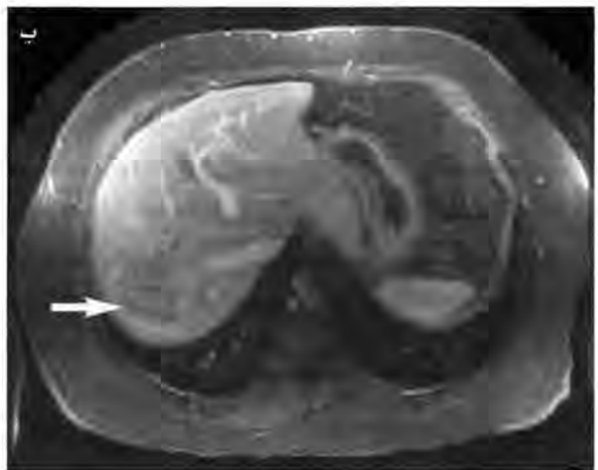
هناك ٤٠٠ مليون شخص في العالم مصابون بالتهاب الكبد الفيروسي المزمن ب. ويعد الطريق الجنسي السبب الرئيس للإصابة في البلدان ذات نسبة الانتشار المنخفضة، في حين تنتقل الإصابة في أثناء فترة الولادة وفي الطفولة المبكرة في البلدان ذات نسبة الانتشار العالية. ويعد مستوى دنا فيروس التهاب الكبد ب DNA HBV أقوى منبئ للإصابة بسرطانة الخلية الكبدية. ينقص تلقيح الأطفال والأشخاص ذوي خطر الإصابة العالي من نسبة انتشار الخمج بالفيروس ب وبالتالي من نسبة حدوث سرطان الخلية الكبدية.

وهناك ١٨٠ مليون شخص في العالم مصابون بالتهاب الكبد المزمن ث. تشمل عوامل خطر الإصابة نقل الدم أو المشتقات الدموية الملوثة، واستخدام أجهزة طبية غير معقمة جيداً، وتعاطي المخدرات وريدياً. وتشمل عوامل خطر حدوث سرطان الخلية الكبدية في المرضى المصابين بالفيروس ث الارتفاع المستمر في الـ ALT، والجنس الذكر، والكحول، والعمر المتقدم، والخمج المشارك بالفيروس ب وفيروس العوز المناعي البشري HIV.

يكون معظم المرضى غير عرضيين في المرحلة المبكرة من المرض. ويكشف السرطان في هذه المرحلة بترصد surveillance المرضى ذوي خطر الإصابة العالي. يُجرى الترصد للمرضى المصابين بتشمع كبد مهما كان سببه خاصةً عند وجود إصابة بالفيروس ب أو ث بعد عمر الـ ٤٠-٥٠ سنة، أو وجود قصة عائلية لسرطان خلية كبدية. يتم الترصد بإجراء تخطيط البطن بالصدى ومعايرة الألفا فيتو بروتين المصلي كل ٦ أشهر. قد يتظاهر سرطان الخلية الكبدية بانكسار المعاوضة عند مريض متشمع بسبب غزو الورم لوريد الباب أو فروعه. يتظاهر انكسار المعاوضة بحدوث حبن أو نزف من دوالي المريء أو ارتفاع البيليروبين الكلي أو اعتلال خثاري أو اعتلال دماغي كبدي أو التهاب الصفاق التلقائي spontaneous bacterial peritonitis. تشمل التظاهرات نظيرة الورمية (التظاهرات المتعلقة بالأباعد الورمية) paraneoplastic لسرطان الخلية الكبدية ارتفاع كلسيوم الدم، وانخفاض سكر الدم، والتهاب الوريد الخثاري المتنقل (الهاجر) thrombophlebitis migrans، وكثرة الكريات الحمر erythrocytosis، والإسهال. تشمل الموجودات المخبرية دلائل لمرض كبدي متقدم كارتفاع البيليروبين والفسفاتاز القلوية وناقلات الأمين وتطاول زمن البروترومبين وانخفاض الألبومين. تبلغ نوعية الألفا فيتو بروتين في تشخيص سرطان الخلية الكبدية عندما يتجاوز ٤٠٠ نانوغرام/مل ٩٥-٩٨٪، في حين تكون حساسيته للتشخيص منخفضة.

يندر اللجوء حالياً إلى إجراء خزعة كبدية لتأكيد التشخيص حين كشف عقدة كبدية بالتخطيط بالصدى لدى مريض متشمع. ويعود ذلك إلى توفر طرق شعاعية ديناميكية تؤكد التشخيص في نسبة عالية من الحالات (التصوير المقطعي المحوسب ثلاثي الأطوار، والتصوير بالرنين المغنطيسي مع حقن الغادولينيوم، والتخطيط بالصدى المعزز بالمادة الظليلة). إذا كان قياس العقدة ≥ ٢ سم فإن فحصاً واحداً من الفحوص الثلاثة السابقة يؤكد التشخيص عند وجود توعية شريانية arterial vascularization بالزمن الشرياني مع غسل وريدي venous washout في الزمن البابي المبكر أو المتأخر (الشكل ٥). وحين يكون قياس العقدة بين ١-٢سم ينبغي رؤية العلامتين الشعاعيتين السابقتين الوصفيتين بفحصين من الفحوص الثلاثة قبل تأكيد التشخيص. وإذا كان قياس العقدة < ١سم ينبغي مراقبة العقدة بالتخطيط بالصدى مرة كل ٣-٤ أشهر، وحين ثبات قياس العقدة خلال سنتين تعود لفترة الترصد المتوالية (مرة كل ٦ أشهر). يجب إجراء خزعة من العقدة





الشكل (٥) تصوير مقطعي محوسب لسرطانة خلية كبدية يظهر فرط توعية شريانية بالزمن الشرياني في الأيمن وغسل وريدي بالزمن الوريدي في الأيسر.

عند عدم وجود العلامتين الوصفتين السابقتين. يشمل خطر الخزعة النزف، وانزراع الخلايا الورمية على مسير الإبرة (١-٣٪).

اعتمد نظام تحديد مرحلة سرطان الخلية الكبدية لمجموعة برشلونة المعروف باسم Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) من قبل الجمعية الأمريكية لدراسة أمراض الكبد AASLD والجمعية الأوربية لدراسة الكبد EASL. يقوم هذا النظام بربط الخيارات العلاجية بمرحلة الورم، ووظيفة الخلية الكبدية، وحالة المريض العامة بالاعتماد على تصنيف منظمة الصحة العالمية لحالة الأداء World Health Organization Performance Status Grade والمعروف اختصاراً بـ PST (الجدول ٧). ويصنف سرطان الخلية الكبدية بحسب نظام مجموعة برشلونة إلى ٤ مراحل (الجدول ٨).

يعتمد نجاح المعالجة الشافية لسرطان الخلية الكبدية على تشخيص ورم صغير بمرحلة مبكرة. تشمل الوسائل العلاجية التي تؤدي إلى استجابة كاملة، وبالتالي إمكانية حدوث الشفاء: الاستئصال الجراحي وغرس الكبد وطرق الجذ ablation عبر الجلد. ويعد الإصمام الشرياني الكيميائي أو الشعاعي المعالجة الوحيدة غير الشافية التي يمكن أن تطيل البقيا.

ينبغي انتقاء المرضى المرشحين للاستئصال الجراحي جيداً لإنقاص نسبة حدوث قصور خلية كبدية تالٍ للجراحة التي تزيد من نسبة الوفيات على نحو كبير. **يستطب الاستئصال الجراحي** عند وجود كتلة أقل من ٥ سم، وعدم وجود غزو وعائي، وغياب اليرقان وفرط ضغط وريد الباب. كما ينبغي أن يكون تصنيف المريض بحسب تشايلد - بوغ من الدرجة A أو أن يكون مقياس MELD < ٨. تبلغ نسبة النكس بعد ٣ سنوات من الاستئصال ٥٠٪ وبعد ٥ سنوات ٧٥٪ بسبب وجود نسيج كبدي متبقٍ مؤهب لحدوث السرطان.

يعد **غرس الكبد** liver transplantation المعالجة المفضلة لسرطان الخلية الكبدية في مرحلته البدئية لأنه يتوجه لمعالجة السرطان والنسيج الكبدي المتبقي المؤهِب لحدوث السرطان والمرض الكبدي المزمن بتظاهراته المختلفة. يستطب غرس الكبد حين وجود ورم لا يتجاوز قطره ٥ سم أو

المرحلة	حالة الأداء PST
المرحلة الأولى	نشاط كامل، حياة طبيعية، لا يوجد أعراض.
المرحلة الثانية	يقوم بالعناية بذاته لكن لا يستطيع أن يعمل.
المرحلة الثالثة	إمكانية محدودة للعناية الذاتية. يلازم الكرسي أو الفراش لأكثر من ٥٠٪ من ساعات الاستيقاظ.
المرحلة الرابعة	يلازم الكرسي أو الفراش طوال وقته.

الجدول (٧) درجة حالة الأداء performance status grade بحسب منظمة الصحة العالمية.

المرحلة	مبكرة جداً	مبكرة	متوسطة	متقدمة	نهائية
الكتل الكبدية	وحيدة < ٢سم	٣ كتل على الأكثر ٣سم على الأكثر	كبيرة ومتعددة	غزو وعائي انتقالات	
تشايلد-بوغ	A	A- B	A- B	A- B	C
PST	٠	٠	٠	١- ٢	< ٢
المعالجة	جراحة	جراحة: غرس الكبد الجذ عبر الجلد	إصمام شرياني	تجارب علاجية بأدوية جديدة	عرضية
بقيا من دون علاج	١٠٠٪ ٥ سنوات	٧٥٪ ٥ سنوات	٥٠٪ ٣ سنوات	٥٠٪ لسنة	٣ أشهر

الجدول (٨) مخطط علاج سرطان الخلية الكبدية بحسب نظام تحديد المرحلة لمجموعة برشلونة BCLC.

حين وجود ٣ كتل على الأكثر لا يتجاوز قطر كل منها ٣سم (معايير ميلانو). وأظهرت الدراسات فائدة معالجة سرطان الخلية الكبدية الصغير الموضوع على قائمة الغرس بطرق الجذ الموضعي عبر الجلد إذا كانت فترة الانتظار تتجاوز ٦ أشهر. ويمكن إجراء الغرس من متبرع حي لتقصير فترة الانتظار على قائمة الغرس شريطة إجرائه من قبل فريق طبي خبير لتأمين أفضل النتائج للمتبرع والآخذ بآن واحد.

وطرق **الجذ عبر الجلد** percutaneous ablation هي العلاج المفضل لسرطان الخلية الكبدية الصغير غير القابل للاستئصال الجراحي أو غرس الكبد، وتشمل حقن الإيثانول عبر الجلد والجذ بطريقة تردد الأمواج الراديوية radiofrequency.

● **حقن الإيثانول عبر الجلد (percutaneous ethanol injection (PEI**، طريقة علاجية سهلة نسبياً ورخيصة الثمن، تستخدم بتوجيه التخطيط بالصدى أو التصوير المقطعي المحوسب. تستطب هذه الطريقة لمعالجة ورم وحيد لا يتجاوز ٥سم، أو ٣ أورام لا يتجاوز كل منها ٣سم. يراوح عدد مرات الحقن بحسب حجم الورم. تشمل مضادات الاستطباب وجود حبن غزير أو اعتلال خثاري، أو يرقان شديد. مضاعفات هذه الطريقة قليلة وتشمل انزراعاً ورمياً على مسير الإبرة، أذية طرق صفراوية مهمة، النزف، وألماً شديداً بعد الحقن يستدعي إيقاف العلاج.

● **يعتمد الجذ بتردد الأمواج الراديوية radiofrequency ablation** على إدخال مسبار ضمن الورم ذروته مبردة مع توليد حرارة عالية في نهاية المسبار بأمواج فائقة الصوت عالية التردد مما يؤدي إلى تخريب الورم. تُجرى هذه الطريقة بتوجيه التخطيط بالصدى أو في أثناء فتح البطن. وتأثير هذه الطريقة مماثل لتأثير الـ PEI في الأورام التي يقل قطرها عن ٢سم مع عدد جلسات أقل، في حين يكون تأثيره أكبر في الأورام التي تتجاوز ٢سم. تشمل عيوب هذه الطريقة الكلفة الغالية ومضاعفات تصل إلى ١٠٪ (انصباب جنبي - نزف ضمن الصفاق).

يعتمد **الإصمام الكيميائي الشرياني عبر القثطرة** transcatheter arterial chemoembolization (TACE)، على إجراء قثطرة انتقائية للشريان المغذي للورم وحقن معلق بشكل رغوة هلامية Gelfoam تحوي دوكسوروبيسن أو سيسبلاتين بالاشتراك أحياناً والميتوميسين C مما يحدث نقص تروية وبقاء المواد الكيميائية بتركيز عالٍ ضمن الورم. تعتمد هذه الطريقة على الفيزيولوجيا المرضية الوعائية لسرطان الخلية الكبدية حيث تكون ٩٥٪ من التروية الوعائية الورمية شريانية المنشأ. تشمل مضادات الاستطباب التشمع المتقدم (child C)، وخثار وريد الباب، والاعتلال الدماغي الكبدي، والانسداد الصفراوي، ووجود تحويلة جهازية بابية داخل كبدية عبر الوداجي TIPS. يجب استشفاء المرضى المعالجين لشيوع متلازمة بعد الإصمام post-embolization syndrome التي تتظاهر بحمى وألم بطني. تستخدم هذه الطريقة عادةً كجسر قبل غرس الكبد لأنها لا تحدث انزراع الخلايا الورمية كما في طرق الجذ الموضعي.

يشبه **الإصمام الشعاعي الشرياني عبر القثطرة** transcatheter arterial radioembolization (TARE) من ناحية المبدأ الإصمام الكيميائي الشرياني ولكن مع حقن الإيتريوم المشع yttrium (^{90}Y) بشكل كرات صغرية من دون أن يحدث

انسداداً شريانياً وبالتالي تكون متلازمة بعد الإصمام أقل شيوعاً. تستطب هذه الطريقة لإنقاص مرحلة الورم قبل الاستئصال الجراحي أو الجذ أو كجسر قبل غرس الكبد. يمكن إجراء الـ TACE بعد إجراء الـ TARE ولا يجوز العكس بسبب الانسداد الشرياني الناجم عن الـ TACE. تشمل مضادات استطباب هذه الطريقة وجود تحويلة ورمية شريانية وريدية، واضطراباً خثارياً، والتحسس للمواد الظليلة، وقصوراً كلوياً أو رئوياً، والحمل. أما خثار وريد الباب فلا يعد مضاد استطباب. تشمل مضاعفات هذه الطريقة سوء الوظيفة الكبدية، والتهاب المرارة الحاد، والقرحة الهضمية، والتعب، والارتكاس التحسسي، والألم البطني.

السورافينيب (Nexavar) مثبط فموي لكينازات متعددة يؤثر في تثبط تشكل الأوعية وتكاثر الخلايا. أظهرت تجربة مراقبة معشاة من المرحلة الثالثة phase III - مع مقارنة بالدواء الغفل placebo شملت ٦٠٠ مريض (SHARP trial) - أن السورافينيب بمقدار ٤٠٠ ملغ فموياً مرتين باليوم يحسن البقيا لمدة ثلاثة أشهر في المصابين بسرطان الخلية الكبدية المتقدم. تشمل التأثيرات الجانبية الإسهال ونقص الوزن واندفاعات جلدية في اليدين والقدمين. والسورافينيب أول دواء ثبتت فعاليته في إطالة البقيا في هذا السرطان مما يفسح المجال مستقبلاً لاختبار أدوية جديدة أخرى. لا تستطب المعالجة الكيميائية الجهازية حالياً خارج إطار التجارب السريرية.

سابعاً- سرطان المرارة gallbladder cancer:

سرطان المرارة غير شائع رغم أنه أكثر السرطانات الصفراوية شيوعاً. يكون سرطان المرارة في الغالبية العظمى من الحالات من نمط السرطانة الغدية. والحصيات المرارية أهم سبب مؤهب لسرطان المرارة. يراوح الخطر النسبي لحدوث سرطان المرارة بين ٢-٣٠ مثلاً في المرضى المصابين بحصيات مرارية. تشمل الأسباب الأخرى المؤهبة لسرطان المرارة الخمج بالسالمونيلا والحلزونية البوابية والسلائل المرارية من نمط الورم الغدي التي تمثل ٥٪ من مجمل سلائل المرارة.

يكشف سرطان المرارة عرضاً في الفحص التشريحي المرضي لمرارة مستأصلة جراحياً، أو يكشف بوجود أعراض موجهة قبل العمل الجراحي كاليرقان ونقص الشهية ونقص الوزن وأعراض انسدادية ناجمة عن غزو ورمي للاثني عشري المجاور.

التصوير بالصدى هو أول فحص ينبغي إجراؤه عند مريض يشكو أعراضاً مرارية. يتظاهر ورم المرارة بالتصوير بالصدى على شكل تسمك غير متناظر في جدار المرارة، أو كتلة سليلية الشكل تبرز ضمن لمعة المرارة، أو غزو للكبد والبنى المجاورة. يفيد التصوير بالدوبلر في الكشف عن وجود جريان دموي ضمن الورم مما يوجه بشدة نحو وجود خباثة. تُجنى بالتصوير المقطعي المحوسب معلومات أدق عن الغزو الموضعي والغزو الوعائي والانتقال إلى العقد اللمفاوية والانتقالات البعيدة. ويفيد التصوير الوعائي بالرنين المغنطيسي resonance angiography magnetic وتصوير الطرق الصفراوية والمعثكلية MRCP بالرنين المغنطيسي في دراسة الغزو الكبدي والوعائي والصفراوي. كما يفيد الـ PET في التقييم إذ تم تغيير التدبير في إحدى الدراسات عند ٢٥٪ من المرضى قبل العمل الجراحي استناداً إلى معطيات هذا الفحص.

يعتمد تحديد مرحلة سرطان المرارة وفق اللجنة الأمريكية المشتركة للسرطان AJCC على التصنيف ورم - عقد - نقائل TNM (الجدولان ٩ و١٠).

يعتمد مدى اتساع الاستئصال الجراحي على تحديد مرحلة الورم T وقربه من البنى الوعائية والصفراوية. تهدف المعالجة الجراحية لأي سرطان إلى استئصال كامل النسيج الورمي مع حواف قطع نظيفة (R0 resection). يعالج الورم T1a باستئصال المرارة من دون استئصال العقد اللمفاوية أو جزء من الكبد. يعالج الورم T1b باستئصال المرارة مع استئصال العقد اللمفاوية أو من دون استئصالها. ويعالج الورم T2 باستئصال المرارة مع استئصال جزء من الكبد مكان السرير المراري (استئصال القطعة الكبدية IVB والقطعة V) واستئصال العقد اللمفاوية الناحية. ويعالج الورم الذي يغزو وريد الباب أو الشريان الكبدي الأيمن أو الطرق الصفراوية اليمنى باستئصال كبد يمنى. ويعالج الورم الذي يغزو القناة المرارية باستئصال القناة الجامعة مع مفاغرة معوية صفراوية بشكل Roux-en-Y. ويعالج الورم T3 و T4 على نحو مماثل لما سبق ولكن يكون الاستئصال الشافي أقل مشاهدةً. تبلغ نسبة البقيا لمدة ٥ سنوات بعد العمل الجراحي ٦٥٪ في الورم T3 و٣٣٪ في الورم T4، ولكن لا يشاهد بقيا بعد سنتين عند وجود إصابة في العقد اللمفاوية.

ثامناً- سرطان الطرق الصفراوية biliary tract cancer:

سرطان الطرق الصفراوية هو كل سرطان ينشأ على حساب ظهارة الطرق الصفراوية (الخلية الصفراوية cholangiocyte)، سواء الطرق الصفراوية المحيطية (سرطان الطرق الصفراوية داخل الكبدية)، أم القناة الكبدية اليمنى

المرحلة		الموجودات
الورم البدئي	Tx	لا يمكن تقييم الورم البدئي
	T0	لا يوجد دلائل لورم بدئي
	Tis	سرطانة لابدة carcinoma in situ
	T1	ورم يغزو الصفيحة الخاصة (T1a) أو الطبقة العضلية (T1b)
	T2	ورم يغزو الأنسجة الضامة حول العضلية من دون إصابة المصلية أو الكبد
	T3	ورم يغزو المصلية أو الكبد أو كليهما من دون إصابة البنى المجاورة
	T4	ورم يغزو وريد الباب أو الشريان الكبدي أو اثنين أو أكثر من البنى المجاورة
الضخامات العقدية	Nx	لا يمكن تقييم الضخامات العقدية الناحية
	N0	لا يوجد نقائل لعقد لمفاوية ناحية
	N1	يوجد نقائل لعقد لمفاوية ناحية
النقائل البعيدة	Mx	لا يمكن تقييم النقائل البعيدة
	M0	لا يوجد نقائل بعيدة
	M1	يوجد نقائل بعيدة

الجدول (٩) التصنيف ورم - عقد - نقائل TNM لسرطان المرارة بحسب الـ AJCC.

المرحلة	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA **IB**	T1 T2	N0 N0	M0 M0
IIA **IIB**	T3 T1 T2 T3	N0 N1 N1 N1	M0 M0 M0 M0
III	T4	Any N	M0
IV	Any T	Any N	M1

الجدول (١٠) تحديد مرحلة سرطان المرارة بحسب الـ AJCC.

أو اليسرى أم القناة الكبدية المشتركة (سرطان السرة أو ما يسمى ورم Klatskin)، أم القناة الصفراوية المشتركة. يمكن القول إن نصف سرطانات الطرق الصفراوية تتوضع على الطرق الصفراوية داخل الكبد ونصفها الآخر يتوضع على الطرق الصفراوية خارج الكبد. وفيما يلي الحديث عن

سرطان السرة وسرطان الطرق الصفراوية خارج الكبد.

تشمل **الأسباب** المؤهبة لحدوث سرطان الطرق الصفراوية التهاب الطرق الصفراوية المصلب الأولي primary sclerosing cholangitis (الشكل ٦)، والأمراض الكيسية للشجرة الصفراوية مثل كيسة القناة الجامعة الولادية وداء كارولي، وخمج الطرق الصفراوية بطفيليين هما متفرع الخصية



(الشكل ٦) تضيق طويل في القناة الكبدية المشتركة ناجم عن سرطانة طرق صفراوية لدى مريض مصاب بالتهاب طرق صفراوية مصلب أولي.

الصيني Clonorchis sinensis ومتأخر الخصية الزيادي Opisthorchis viverrini اللذان ينجمان عن تناول سمك غير مطبوخ جيداً خاصةً في جنوب شرق آسيا، وThorotrast، وهي مادة فعالة شعاعياً radioactive استخدمت في التصوير الطبي بين عامي ١٩٣٠م و ١٩٦٠م، وقد تحدث هذا السرطان حتى بعد فترة ٣٥ سنة من استخدامها.

يتظاهر سرطان الطرق الصفراوية بيرقان انسدادي مع اغمقاق لون البول واصطباغ الجلد والصلبة باللون الأصفر وحكة. كما قد يتظاهر بنقص شهية ونقص وزن وتعب. يندر لسرطان الطرق الصفراوية غير الناجم عن التهاب الطرق الصفراوية المصلب الأولي أن يتظاهر بالتهاب طرق صفراوية بسبب التطور البطيء لهذه الأورام.

يظهر التخطيط بالصدى توسعاً في الطرق الصفراوية داخل الكبد، كما قد يظهر نقائل كبدية أو ضخامات عقدية أو انسداد وريد الباب أو الشريان الكبدي. تشمل الخطوة التالية إجراء تصوير مقطعي محوسب للصدر والبطن والحوض الذي يقدم معلومات أدق عن الغزو الموضعي والضخامات العقدية الناحية والبعيدة والانتقالات البعيدة.

ويعطي التصوير بالرنين المغنطيسي معلومات مماثلة للتصوير المقطعي المحوسب، إضافة إلى إمكان إجراء دراسة وعائية شريانية ووريدية resonance angiography magnetic وصفراوية MRCP لكن دقة تصوير الطرق الصفراوية هنا أقل من دقة التصوير المباشر للطرق الصفراوية من أجل تحديد إمكان الاستئصال الجراحي. يفيد تصوير الطرق الصفراوية والمعثكلية بالطريق الراجع التنظيري ERCP في تحديد قطب الورم السفلي، وأخذ عينات نسيجية أو خلوية من الورم لتأكيد التشخيص، وإجراء تصريف صفراوي لتخفيف الانسداد الصفراوي أو التهاب الطرق الصفراوية. ويحدد تصوير الطرق الصفراوية بالطريق الجلدي عبر الكبد percutaneous transhepatic cholangiogram قطب الورم العلوي الذي يصعب تحديده أحياناً بالـ ERCP، أو إجراء تصريف صفراوي سابق للجراحة عند إخفاق الـ ERCP. يندر اللجوء إلى تصوير الأوعية حالياً في هذا الورم.

يعتمد **تحديد مرحلة** سرطان الطرق الصفراوية وفق اللجنة الأمريكية المشتركة للسرطان AJCC على التصنيف ورم - عقد - نقائل TNM (الجدولان ١١ و١٢).

المرحلة		الموجودات
ورم أولي	Tx	لا يمكن تقييم الورم الأولي
	T0	لا يوجد دلائل لورم أولي
	Tis	سرطانة لابدة carcinoma in situ
	T1	ورم يقتصر على الطرق الصفراوية نسيجياً
	T2	ورم يتجاوز جدار الطرق الصفراوية
	T3	ورم يغزو الكبد، والمرارة، والمعثكلة أو أحد فرعي وريد الباب أو الفرعين أو الشريان الكبدي
	T4	ورم يغزو وريد الباب أو الشريان الكبدي أو اثنين أو أكثر من البنى المجاورة
ضخامات عقدية	Nx	لا يمكن تقييم الضخامات العقدية الناحية
	N0	لا يوجد نقائل لعقد لمفاوية ناحية
	N1	يوجد نقائل لعقد لمفاوية ناحية
نقائل بعيدة	Mx	لا يمكن تقييم النقائل البعيدة
	M0	لا يوجد نقائل بعيدة
	M1	يوجد نقائل بعيدة

الجدول (١١) التصنيف ورم - عقد - نقائل TNM لسرطان الطرق الصفراوية بحسب الـ AJCC.

المرحلة	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
III	T4	Any N	M0
IV	Any T	Any N	M1

الجدول (١٢) تحديد مرحلة سرطان الطرق الصفراوية بحسب الـ AJCC.

يمكن التنبؤ بإمكان استئصال سرطان الطرق الصفراوية الجراحي بنفي وجود انتقالات خارج كبدية أو انتقالات إلى العقد اللمفاوية غير الموضعية والناحية. يجرى عادةً تنظير بطن لنفي وجود انتقالات صفاقية. والاستئصال الجراحي هو المعالجة المفضلة لسرطان الطرق الصفراوية غير المترافق مع التهاب الطرق الصفراوية المصلب الأولي. تبلغ نسبة البقيا لخمس سنوات بعد استئصال شافٍ (R0 resection) ١٠-٤٠٪ في سرطان السرة و٢٥-٣٥٪ في سرطان الطرق الصفراوية خارج الكبد، ولكن لسوء الحظ لا تتجاوز نسبة الاستئصال الشافي ٥٠٪. تعتمد تقنية العلاج الجراحي لسرطان السرة على تصنيف - Corlette Bismuth (الشكل ٧ والجدول ١٣).

لا تفيد المعالجة الكيميائية المساندة قبل العمل الجراحي neoadjuvant أو بعد العمل الجراحي adjuvant أو المعالجة الشعاعية في سرطان الطرق الصفراوية ولا ينصح لذلك باستخدامها.

لم تظهر الدراسات السابقة أفضلية لزرع الكبد بالمقارنة مع الاستئصال الجراحي في سرطان الطرق الصفراوية. وضع فريق الـ Mayo Clinic في الولايات المتحدة الأمريكية منهجاً جديداً للمعالجة يشمل المعالجة الشعاعية الخارجية external beam radiation والمعالجة الشعاعية من داخل الطرق

النمط I	النمط II	النمط IIIA	النمط IIIB	النمط IV

الشكل (٧) تصنيف - Corlette Bismuth في سرطان السرة، تشير المنطقة المظللة إلى مكان إصابة الطرق الصفراوية

النمط	التوضع	المعالجة المقترحة
I	إصابة القناة الكبدية المشتركة > ٢سم أسفل التقاء القناة الكبدية اليمنى واليسرى	استئصال الطرق الصفراوية خارج الكبد والمرارة والعقد اللمفاوية الناحية
II	إصابة القناة الكبدية المشتركة < ٢سم أسفل التقاء القناة الكبدية اليمنى واليسرى	كالنمط الأول إضافة إلى استئصال جزء من القطعة الأولى أو القطعة IVa
III A	إصابة مكان التقاء القناتين الكبديتين مع القناة الكبدية اليمنى	استئصال الطرق الصفراوية خارج الكبد والمرارة والفص الكبدي الأيمن والعقد اللمفاوية الناحية
III B	إصابة مكان التقاء القناتين الكبديتين مع القناة الكبدية اليسرى	استئصال الطرق الصفراوية خارج الكبد والمرارة والفص الكبدي الأيسر والعقد اللمفاوية الناحية
IV	إصابة مكان التقاء القناتين الكبديتين تمتد إلى القناة الكبدية اليمنى واليسرى أو إصابة متعددة البؤر	غير قابل للاستئصال عادةً

الجدول (١٣) معالجة سرطان السرة بحسب تصنيف - Corlette Bismuth.

الصفراوية والمعالجة الكيميائية بالـ capeciabine (Xeloda) عن طريق الفم ومن ثم تحديد مرحلة الورم جراحياً لنفي وجود انتقالات قبل إجراء زرع الكبد. كانت نسبة البقيا لخمس سنوات بعد تطبيق هذه الطريقة على حالات منتقاة انتقاءً جيداً ٨٢٪ مقابل ٢١٪ للاستئصال الجراحي مع نتائج أفضل في المرضى المصابين بالتهاب طرق صفراوية مصلب أولي.

تاسعاً- سرطانة مجل (أمبولة) فاتر ampulla of Vater carcinoma:

تنتمي سرطانة مجل فاتر إلى عائلة سرطانات ما حول المجل periampullary carcinomas التي تشمل السرطان الناشئ على حساب الاثني عشري ومجل فاتر ونهاية القناة الجامعة ورأس المعثكلة. ينبغي التمييز بين هذه الأشكال المختلفة لأن سرطانة مجل فاتر تشخص عادةً في مرحلة مبكرة وتكون قابلة للاستئصال الجراحي فإنذارها لذلك أفضل.

سرطانة مجل فاتر نادرة الحدوث وتمثل أقل من ١٪ من مجمل سرطانات الأنبوب الهضمي. لا يعرف سبب حدوث هذه السرطانة في معظم الحالات. هناك بعض الأمراض المؤهبة لحدوثها في بعض الحالات تشمل داء السلائل الغدي العائلي، ومتلازمة غاردنر وهي شكل من أشكال داء السلائل الغدي العائلي، والورام الليفي العصبي neurofibromatosis من النمط الأول، ومتلازمة Muir-Torre. يجب في داء السلائل الغدي العائلي إجراء تنظير هضمي علوي دوري يراوح بين ٦ أشهر و٤ سنوات وذلك بحسب درجة السلائل الاثني عشرية.

إن ٧٥٪ من أورام المجل من نمط السرطانة الغدية و٢٠٪ منها أورام غدية سليمة و٥٪ أورام غدية صماوية. **تصنف** سرطانة المجل عيانياً إلى ٣ أنماط: النمط داخل المجل، والنمط حول المجل، والنمط المتقرح الذي يشخص في مرحلة متأخرة عادةً وترافقه نقائل عقدية. تمثل السرطانة الغدية ٩٠٪ من مجمل حالات سرطانة المجل في حين يتوزع القسم الباقي بين السرطانة المخاطينية والسرطانة بشكل فص الخاتم والسرطانة غير المتمايزة.

تتظاهر سرطانة المجل بيرقان انسدادي يظهر في مرحلة مبكرة مقارنة بباقي الأورام الصفراوية والمعثكلية. وقد تتظاهر بالتهاب طرق صفراوية أو بفقر دم صغير الكريات ناقص الصباغ ناجم عن النزف الورمي، ويتظاهر في قلة من المرضى بشكل براز فضي silver stools ناجم عن اشتراك



الشكل (٨) مظهر تنظيري لسرطانة مجل فاتر

اليرقان الانسدادي والنزف الورمي.

تشخص سرطانة المجل بالتنظير الهضمي العلوي مع أخذ خزعات متعددة لتأكيد التشخيص (الشكل ٨). يفيد التصوير المقطعي المحوسب والتصوير بالرنين المغنطيسي مع تصوير الطرق الصفراوية والمعثكلية MRCP في تحديد مرحلة الورم. تظهر الفحوص السابقة توسعاً في القناة الجامعة والقناة المعثكلية معاً (علامة القناة المضاعفة double duct sign)، أو توسعاً في القناة الجامعة فقط، ولكن يندر مشاهدة توسع في القناة المعثكلية فقط. يجرى الصدى عبر التنظير أيضاً قبل التداخل الجراحي لدراسة غزو الأعضاء المجاورة أو الغزو الوعائي. تحدد مرحلة سرطانة المجل بالاعتماد على تصنيف ورم - عقد - نقائل TNM للجنة الأمريكية المشتركة للسرطان AJCC.

الاستئصال الجراحي هو **المعالجة** الوحيدة الشافية لسرطانة المجل. وإن ٨٠٪ من سرطانات المجل قابلة للاستئصال الجراحي حين التشخيص. تجرى عادةً عملية ويبل مع المحافظة على البواب، ويكون الإنذار ممتازاً عند عدم وجود نقائل عقدية مع نسبة بقيا لمدة ٥ سنوات ٧٥٪ في حين تكون هذه النسبة ٢٠٪ عند وجود نقائل عقدية. يمكن إجراء استئصال حليمة الاثني عشري بالطريق الجراحي أو التنظيري ولكن لا ينصح بمثل هذا الإجراء بسبب نسبة النكس العالية المقارنة بعملية ويبل. لم تقيّم المعالجة الشعاعية والكيميائية بتجارب سريرية معشاة RCT، وأشارت بعض التقارير إلى تحسن نسبة البقيا بالمعالجة الشعاعية

والكيميائية باستخدام الـ 5-FU بعد العمل الجراحي، ولكن لا تعد هذه المعالجة مرجعية بغياب التجارب السريرية المعشاة. يمكن وضع إستنت (دعامة) في القناة الجامعة في الـ ERCP على أنها معالجة تلطيفية لليرقان الانسدادي عند هؤلاء المرضى.

عاشراً- سرطان المعثكلة pancreatic cancer:

يأتي سرطان المعثكلة في المرتبة العاشرة من الإصابات السرطانية في الرجال وهو أقل شيوعاً في النساء. ويمثل سرطان المعثكلة السبب الرابع للوفيات الناجمة عن السرطان ويعود ذلك إلى سوء إنذاره. تنشأ معظم حالات سرطان المعثكلة على حساب المعثكلة خارجية الإفراز وتؤلف السرطانة الغدية ٨٠٪ من مجمل الحالات. وتتوضع معظم حالاتها في الرأس (٦٠-٧٠٪).

تشمل **عوامل الخطورة** المؤهبة لحدوث سرطان المعثكلة العمر والجنس الذكر والتدخين والتهاب المعثكلة المزمن والداء السكري وبعض المتلازمات الوراثية الأقل شيوعاً كالتهاب المعثكلة المزمن الوراثي الذي ينجم عن طفرة في جين الـ cationic trypsinogen، ومتلازمة بوتز جيجر، ومتلازمة الرحى المتعددة غير النوعية العائلية familial atypical multiple mole syndrome، وداء المرجلات الغدي العائلي، وسرطان القولون غير السليلي الوراثي. تشمل **الأسباب المؤهبة** لحدوث سرطان المعثكلة الورم الكيسي المخاطيني mucinous cystic neoplasm، والورم المخاطيني الحليمي داخل القنوي intraductular papillary mucinous neoplasm.

يتظاهر سرطان المعثكلة بألم بطني أو ظهري، ونقص وزن يرافقه أحياناً إسهال دهني steatorrhea، ويرقان انسدادي مع بول غامق وبراز فاتح وارتفاع البيليروبين على حساب البيليروبين المباشر وارتفاع الفسفاتاز القلوية والـ GTγ. وقد يشاهد داء سكري حديث العهد عند مريض كهل غير بدين، أو اكتئاب.

تظهر الطرق التصويرية المختلفة توسع الطرق الصفراوية والمعثكلية، وكتلة معثكلية، وضخامات عقدية موضعية وناحية، وانتقالات، وغزو الأوعية أو الاثني عشري. يشمل التشخيص التفريقي كتلة معثكلية وورماً غدياً صماوياً معثكلياً، وسرطانة الخلايا العنبية acinar cell carcinoma، وانتقالاً معثكلياً، واللمفوم، وكتلة معثكلية كيسية قد تكون سليمة أو ما قبل خبيثة أو خبيثة، والتهاب معثكلة موضعاً، والتهاب معثكلة مناعياً ذاتياً. يجب حين تشخيص كتلة معثكلية إجراء صدى عبر التنظير مع رشف بإبرة دقيقة من أجل الفحص الخلوي وتحديد المرحلة staging موضعياً وناحياً (الشكل ٩).



الشكل (٩) صدى عبر التنظير مع رشف بإبرة دقيقة لكتلة معثكلية ناقصة الصدى.

يظهر الـ ERCP تضيقاً في الطرق الصفراوية أو المعثكلية أو في كليهما. تشير علامة القناة المضاعفة double duct sign إلى وجود توسع في القناة الجامعة والقناة المعثكلية ناجم عن عائق سفلي متوضع في رأس المعثكلة أو في مجل فاتر. ويمكن وضع دعامة (إستنت) في أثناء الـ ERCP معالجة ملطفة لليرقان الانسدادي. يتناسب ارتفاع الواسم الورمي CA19- 9 مع حجم الورم ولكن لا ينصح باستخدامه وسيلة نخل أو في انتقاء المرضى للعمل الجراحي.

الاستئصال الجراحي هو الطريقة الوحيدة الشافية لسرطان المعثكلة. ويكون السرطان في مرحلة متقدمة عادةً حين التشخيص لدرجة يرشح لها ٢٠٪ فقط من المرضى للعمل الجراحي. تشمل مضادات الاستطباب المطلقة والنسبية للعمل الجراحي وجود انتقالات كبدية أو صفاقية أو ثربية أو خارج بطنية، وارتشاح الجذع الزلاقي أو الشريان الكبدي أو الشريان المساريقي العلوي، وارتشاح الوريد المساريقي العلوي أو التقاء الوريد الطحالي مع المساريقي العلوي أو وريد الباب، وارتشاح مساريق الأمعاء. تجرى عادةً عملية ويبل مع المحافظة على البواب واستئصال العقد اللمفية الناحية في سرطان رأس المعثكلة القابل للاستئصال الجراحي، في حين يجرى استئصال معثكلة قاصٍ مع استئصال الطحال في سرطان جسم المعثكلة أو ذيلها. يندر حدوث شفاء بعد العمل الجراحي حتى بعد انتقاء المرضى انتقاءً جيداً وإجراء استئصال جراحي كامل.

يمكن إجراء **معالجة شعاعية ومعالجة كيميائية** باستخدام الـ 5-FU والـ gemcitabine بصفة معالجة عرضية ملطفة مع تحسن متواضع في نسبة البقيا. كما يمكن حقن كحول بنسبة ٥٠٪ على جانبي الأبهر البطني في مستوى الضفيرة الزلاقية في أثناء العمل الجراحي أو بتوجيه الصدى عبر التنظير معالجة ملطفة للألم.

إنذار سرطان المعثكلة سيئ في معظم المرضى. تبلغ نسبة البقيا لخمس سنوات ١٥٪ في المرضى المصابين بسرطان موضع معالج جراحياً، و١-٥٪ في المرضى الذين لم يتلقوا معالجة مضادة للسرطان.

أورام الجهاز التناسلي عند المرأة

صادق فرعون

أولاً- سرطان الفرج:

سرطان الفرج نادر نسبياً فهو يمثّل ٤٪ فقط من سرطانات الجهاز التناسلي عند المرأة. غالباً ما تسبقه إصابة بطلوان الفرج leucoplakia vulvae أو حكة فرجية مزمنة أو إصابة بالثآليل التناسلية (إصابة بفيروس الورم الحُليمي البشري human papilloma virus) التي تعد من أسلاف هذا السرطان، كذلك يتهم التدخين والسمنة والإفرنجي وبقية الأمراض المنتقلة بالجنس بالتأهيب للإصابة به.

الباثولوجيا:

مكان النشأة: غالباً ما يبتدئ في الشفر الكبير أو الشفر الصغير أو على البظر clitoris أو العجان، وأحياناً أول ما يوجه إليه ظهور عقدة لمفية أربية كبيرة.

تظاهراته المبكرة: أول ما يتظاهر:

١- بشكل عُقيدة أو كتلة مرتفعة من الخلايا على موضعٍ فيه طلوان.

٢- أو بشكل شقٍ جاسٍ indurated fissure.

٣- ونادراً بشكل جسمٍ حليمي: كثؤلولٍ wart عادي على سطح مخاطي.

خواصه العيانية:

١- سرعة تقرّح العُقيدة: تكون القرحة ذات حوافٍ صلبة ومُلتفّة كما تكون قاعدتها متخشّرة sloughy وسرعان ما تتقيّح على نحو ملحوظ.

٢- وله شكل آخر هو الشكل الضخامي hypertrophic أو المتفاطر fungating أو النمط المتقرّح وهو أقلّها مشاهدة. بعد فترة من ظهوره قد يتضخم وينتشر إلى كامل الفرج كما قد ينتقل إلى العجان والفخذين.

ملامحه المجهرية: هو سرطان خلايا حرشفية squamous cell وصفي تماماً كما في أي أجزاء أخرى من الجسم. وهناك أورام كشمية anaplastic ولكنها أقلّ مشاهدة من الأورام المتمايزة differentiated.

انتشاره وتوضّعاته الثانوية:

١- غالباً ما يمتدّ بالانتشار المباشر إلى مجاوراته: المهبل والإحليل والشرج. يحدث تغلغله اللمفاوي على نحوٍ مبكر في العقد الأُربية في كلا الطرفين وفي العقد الأُربية العميقة. وفي مرحلة تالية تصاب العقد الحرقفية والفخذية. وتحدث هذه الاكتنافات في قرابة ٣٠ بالمئة من الحالات.

٢- كما لوحظ هذا الامتداد إلى الإحليل.

٣- كذلك لوحظت نقائل غرسية implantation metastases في المناطق الأخرى من الفرج التي كانت بتماسٍ مع التقرح.

مظاهره السريرية: يشاهد عادة عند النساء المُسنّات؛ إذ تكون معظم حالاته فيمن عمرهن ما بين الـ ٦٠ و٧٠ عاماً.

يكون التقرح جاسياً (صلباً) ومؤلماً حتى في مراحله المبكرة، وتكون المفرزات مصلية في البدء وقيحية في المراحل المتقدمة. سرعان ما تتقرح الآفة البدئية وتنتشر إلى كامل الفرج، كما تتضخم العقد اللمفاوية الأربية حتى في المراحل المبكرة. يصبح التبول مؤلماً وعسيراً ثم انسدادياً عندما يبلغ التقرح صماخ البول. كذلك يغدو تخريش الطلوان أكثر إيلاماً بعدما يبدأ التحوّل الخبيث ويتقدّم سيره. أما النزف فهو إما زهيد وإما غائب. سرعان ما يظهر الدنف في وقت مبكر بسبب الألم والخمج الشديدين. أما الموت فهو غالباً نتيجة الإنهاك والدنف.

التشخيص: ليس صعباً إلا في مراحله المبكرة، وعندها يُفرّق عن:

١- القرحة الدرنية tuberculous ulcer.

٢- القرح chancre.

٣- الشقوق الطلوانية: من السهل أن يَغفل الفاحص عن التشخيص الحقيقي للمراحل المبكرة من التحول السرطاني في الطلوان؛ لذا فإن أسلم ما يفعله الطبيب إزاء أي شقٍ جاسٍ تأخر شفاؤه أن يلجأ إلى عملية استئصال الشق وإجراء الفحص المجهري.

٤- قد يتضح أن أي ثؤلولٍ بسيطٍ في مظهره هو في الحقيقة سرطان في بدايته.

تصنيف المراحل staging:

تبنّى الاتحاد الدولي للتوليد وأمراض النساء (FIGO) في عام ١٩٦٩ تصنيفاً سريرياً لأورام الفرج دعاه بـ (TNM) الذي يرمز إلى درجة انتشار الورم tumour والعقد اللمفية nodes والانتشار البعيد metastasis، وهو مقسّم إلى خمس مراحل: الصفر (٠) وهي السرطانة اللابدة carcinoma in situ ومن ثم المرحلة الأولى حتى الرابعة.

المعالجة: إن أي عقدة جاسية (متصلبة) أو قرحة ولاسيما إذا ترافقت مع طلوان يجب استئصالها مع حواف كافية وإرسالها إلى الفحص النسيجي. كذلك إن أي أورام حليمية

وحيدة يجب استئصالها مع قدر كافٍ من حواف الجلد ومن القاعدة وإرسالها للفحص. فقد يتضح أن واحداً من أكثرها براءة في مظهره ما هو إلا سرطان بعد فحصه النسيجي. أما السرطانة اللابدة فهناك دراسات حديثة تدل على فائدة المعالجة الموضعية المديدة بمحَور الاستجابة المناعية immunoresponse modulator (imiquimod) في تراجع الآفة وشفائها.

الأورام القابلة للبضع (أي التي لا تكون متثبتة أو التي لا يكون فيها الإحليل مصاباً إصابة واسعة) تعالج جراحياً:

● **العمل الجراحي:** يجب تحديد موقع الإحليل وبعدها استئصال الورم مع كامل الفرج استئصالاً واسعاً مع حوافَ عريضة من الجلد ومن النسج العميقة. كما يجب استئصال العقد اللمفية الأربية كتلة واحدة واستئصال العقد الأربية العميقة. بعدها تخاط حواف الشقوق مع الإحليل وفوهة المهبل السفلية. وتعالج الحالات المبكرة جداً معالجة جراحية أقل اتساعاً وتستأصل العقد اللمفية في طرف الإصابة فقط؛ إذ يندر انتشار الورم إلى الجهة المقابلة في الحالات المبكرة.

● **مصاعب العمل ومخاطره:**

١- إذا كانت إصابة الإحليل واسعة فقد تجعل المحافظة عليه أمراً عسيراً ومضاد استطباب.

٢- قد يكون النزف شديد الغزارة.

٣- غالباً ما يحدث خمج تالٍ للعمل الجراحي.

٤- قد يؤدي العمل الجراحي إلى صدمة عند النساء الهزيلات وقد يتلو ذلك ظهور هَبَل شيخوخي senile amentia.

الطريقة البديلة: تكون باستعمال مشرط الإنفاذ الحراري diathermy لنزع الفرج والعقد الأربية وترك هذه المناطق المسلوخة مفتوحة لتندمل بالتحبّب. من فوائد هذه الطريقة عند النساء المسنات والمنهكات قِصَر مدة المداخلة الجراحية وقلّة النزف وإنقاص احتمال حدوث الخمج. تندمل هذه السطوح المسلوخة والمعرّاة وتشفى على نحوٍ جيد. تُترك هذه العمليةُ المحدودة - التي قد تقتصر على استئصال الفرج وحده - للمريضات المسنات والمنهكات وعندما لا تكون هناك عقد لمفية مجسوسة.

الحالات غير القابلة للجراحة: يقتصر الأمر على تنظيفها بالجراحة أو بالمعالجة الكيميائية واستعمال الأشعة السينية. أما المعالجة بالراديوم فيتزايد اللجوء إليها مرفقة بالمعالجة الكيميائية ولاسيما في الحالات المتقدمة قبل العمل الجراحي وبعده إذا كانت العقد اللمفية مصابة.

الإنذار: سرطان الفرج ورم عالي الخبث، وقد يكون السبب غنى تروية الفرج الوعائية واللمفية، لذا تشتمل معالجته الجراحية على استئصال الفرج الواسع والجذري مع استئصال العقد الأربية والفخذية والحرقفية. أما النكس بعد استئصال الفرج البسيط فأمر مؤكد ما عدا في الحالات المبكرة جداً وفي النساء المسنات، كذلك فإن النكس شائع وسريع الظهور إن اقتصر الأمر على استئصال العقد اللمفية السطحية فقط.

يبلغ معدل البقيا لمدة خمس سنوات ما بين الحالات القابلة للبضع ٧٠٪، ويزداد الإنذار سوءاً كلما ازداد عدد العقد اللمفية المصابة حتى يبلغ ١١٪ فقط فيمن ظهرت عندهن إصابة العقد اللمفية الحوضية. كذلك لوحظ أن الإنذار والبقيا أفضل ما بين النساء اللواتي عمرهن تحت الخمسين مقارنة بمن تجاوزنها.

ومن أورام الفرج:

١- الورم الميلانيني melanoma:

ورم نادر في الفرج ولكنه يأتي في الوفرة بعد سرطانة الفرج. يبدأ من جديد de novo أو أنه يظهر على وحمة موصلية junctional nevus سابقة. يتظاهر كعقيدة مصطبغة وعميقة تنمو سريعاً وترتشح في العمق، تنشأ من بطانة الأوعية اللمفية المصطبغة للجلد. وهو عالي الخباثة وسرعان ما يسبب أوراماً نقيلية. يعالج باستئصال الورم الواسع مع العقد اللمفية الأربية. البقيا لمدة خمس سنوات تراوح ما بين الـ ٢١٪ و٥٤٪ بحسب عمق الإصابة.

٢- السرطانة الغدية (الأدينوكارسينوما):

ورم نادر ينشأ عادة من غدة بارتولان. يبدأ بشكل كتلة صلبة في الثلث الخلفي للشفر الكبير. سرعان ما ينتشر ويتقرّح. معالجته بالاستئصال الواسع للفرج مع العقد اللمفية الأربية في كلا الجانبين.

٣- الساركومة:

عالية الندرة (١-٢٪) من بين أورام الفرج وهي متعددة الأشكال النسيجية.

ملامحها السريرية: تظهر في النساء ما حول الأربعين من العمر ولكنها قد تحدث أيضاً في أي عمر كما في الساركومة العنقودية عند الأطفال. تشبه في بداياتها الورم الليفي (فيبروما) ولكنها سرعان ما تتقرح وترتشح. معالجتها باستئصال الفرج الواسع وتليها المعالجة بالأشعة السينية العميقة. إنذارها سيئ جداً.

ثانياً- أورام المهبل الخبيثة:

١- سرطانة (كارسينوما) المهبل:

أورام المهبل الخبيثة الأولية نادرة جداً، وغالباً ما تأخذ

شكل تقرحات صلبة وسرعان ما تنتشر إلى الإحليل أو المستقيم. أما الانتشارات الثانوية من سرطانة عنق الرحم الأولية فكثيرة المشاهدة في القسم العلوي من المهبل وهي تصنف ضمن سرطانة عنق الرحم. كذلك فإن الأورام التي تشمل الفرج والمهبل تصنّف ضمن سرطانة الفرج.

ملامحها السريرية: قد تحدث في أي عمر ولكنها تندر قبل الضهي، وتشاهد عادة ما بين سن الـ ٦٠ و٧٠. سببياتها غير واضحة وليست لها علاقة باستعمال الفرازج المهبلية pessary ولا بالتهاب المهبل الشيخوخي ولا برضوض المهبل في أثناء المخاض والولادة، ولكن يلاحظ تشاركها مع الإصابات السابقة بفيروس الورم الحُليمي البشري (HPV). كما يبدو أن هناك حالات سابقة للسرطان تحدث في ظهارة المهبل vaginal intraepithelial neoplasia (VAIN) وتشبه ما يحدث في عنق الرحم. كذلك شوهدت في ٤,٧٪ من المريضات اللواتي عولجن سابقاً باستئصال الرحم.

الباثولوجيا: معظمها (٨٠٪) من نوع السرطانة حرشفية الخلايا squamous cell carcinoma والأقلّ مشاهدة هي السرطانة الغدّية (٩٪) فالميلانوم فالساركومة.

الأعراض والتشخيص: تتوضع السرطانة في أي موضع من المهبل وعادة في الثلث العلوي من أحد الجدارين الأمامي أو الخلفي. تقتصر الأعراض على نجيج discharge مدمّى مدة عدة أشهر تتلوها آلام مسببة عن الانتقالات إلى المستقيم أو الإحليل مع ما يرافقها من زحير مستقيمي أو عُسر التبول. سرطانة المهبل نادرة الحدوث (٠,٦ في المئة ألف امرأة). يتم التشخيص بالمس المهبلي وبتنظير المهبل colposcopy وملاحظة التقرحات المتصلبة وأخذ خزعة منها وفحصها



الشكل (١) سرطان المهبل

نسيجياً. أغلب الحالات التي شخصت في البدء على أنها سرطانة بدئية تبين فيما بعد أنها ثانوية لسرطانة رحمية أو عنق رحمية لم ينتبه لها، لذلك كان من الضروري مراقبة كل النساء المعالجات لسرطانة عنق الرحم أو الفرج بإجراء لطاخة بابانيكولاو دورياً ومستمراً. قام الاتحاد الدولي للتوليد وأمراض النساء بتقسيمها إلى **أربع مراحل:** في الأولى يتحدد الانتشار في جدار المهبل وفي الرابعة ينتشر الورم إلى ما وراء الحوض الحقيقي أو يصيب مخاطية المثانة أو المستقيم.

المعالجة: تعتمد على الفحص السريري والتفرّس المقطعي المُحوسب CT scan وصورة الصدر الشعاعية والعمر وحالة المريضة العامة. يندر أن يتمكن الطبيب من استئصالها إلا في المرحلة الأولى التي يجرى فيها استئصال مهبل جذري، والأغلب في الحالات المتقدمة أن تقتصر المعالجة على الإشعاع أو الراديوم علماً أن المقادير الكبيرة من كليهما قد تكون سبباً في حدوث تموت وتخشّرٍ في جداري المهبل والمستقيم.

المعالجة الجراحية: في سرطانة الجدار الخلفي يجب أن تشمل اجتثاث الأحشاء الخلفي (استئصال جدار المهبل الخلفي والرحم والمهبل والمستقيم (posterior exenteration). أما في الإصابات الأمامية فتشمل اجتثاث الرحم والمهبل والمثانة والإحليل مع زرع الحالبين على القولون anterior exenteration (اجتثاث الأحشاء الأمامي).

الإنذار والمضاعفات: سيئ جداً على العموم إذ لا تتعدى البقيا لمدة خمس سنوات الـ ٤٢٪. كما أن احتمال حدوث نواسير مثانية أو مستقيمية في كلا الطريقتين قد يبلغ ١٠-١٥٪.

وهناك شكل نادر من سرطانات المهبل هو سرطانة المهبل الغدية رائقة الخلايا clear- cell adenocarcinoma الناجمة عن استعمال دواء الدي إيثيل ستيلبيسترول DES في أثناء الحمل exposure in utero للوقاية من التهديد بالإسقاط، وسرعان ما تبين أن البنات اللواتي استعملت أمهاتهن هذا الدواء في أثناء الحمل بهنّ قد أصبن بهذا السرطان في سنٍ مبكرة. سجل الأدب الطبي أكثر من خمسمئة حالة قبل أن يسحب هذا الدواء المُسرطِن من الأسواق.

٢- سرطانة المهبل المشيمائية choriocarcinoma:

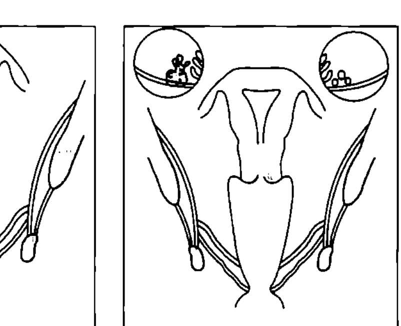
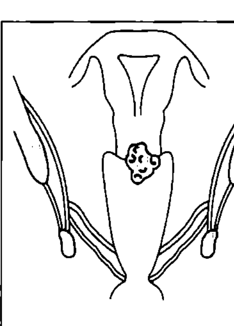
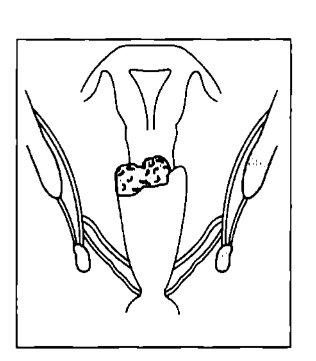
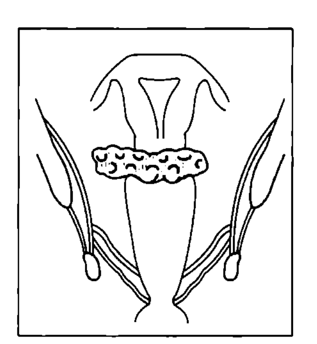
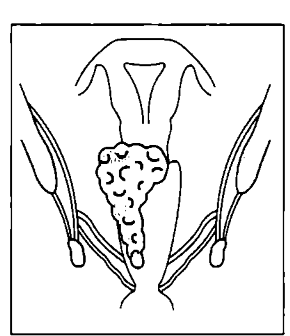
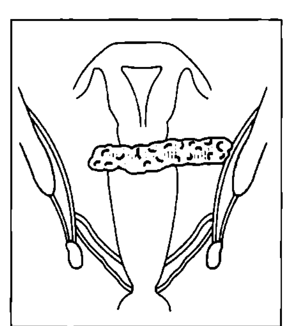
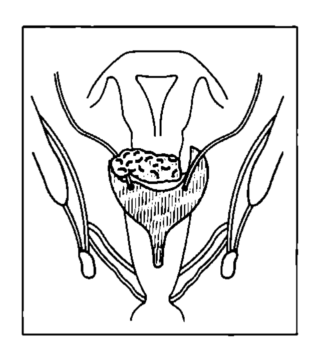
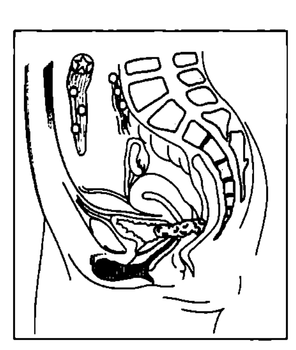
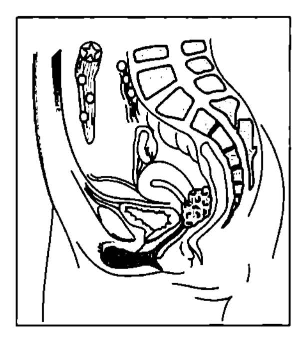
هي دوماً ثانوية لورم الأرومة الغاذيةgestational trophoblastic tumour في جسم الرحم أو البوق أو المبيض وتشاهد في قرابة ٣٠٪ من هذه الأورام. تتظاهر بشكل عقيدة

أرجوانية اللون مُزرقّة وداكنة مثل حبة الخوخ أو مثل ورم دموي أو دوالٍ مخثورة، وقد تكون العقيدة متعددة. إذا ما شوهدت مثل هذه العقيدة بعد إسقاط أو ولادة أو حمل برحى عدارية وَجَبَ فحصها نسيجياً لتأكيد التشخيص. وتكون معايرة موجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية human chorionic gonadotropin (hCG) عالية جداً (> ١٠٠,٠٠٠ وحدة دولية). يجب دراسة هذه الحالات بإجراء صورة شعاعية للصدر وبإجراء تفرّس مقطعي محوسب للبطن والحوض والرأس. تعد هذه السرطانة المهبلية المرحلةَ الثانية من تقسيم مراحل أورام الأرومة الغاذية وتعالج معالجة كيميائية بعامل واحد (الأكتينومايسين د actinomycin D أو الميثوتريكسات methotrexate) أو معالجة مشتركة بالدوائين السابقين سوية أو مع السيكلوفوسفاميد cyclophosphamide وغيرها مثل الإيتوبوزيد etoposide. تعود الوظيفة الإنجابية إلى طبيعتها عند النساء اللواتي عولجن معالجة ناجحة كيميائية.

ثالثاً- أورام الرحم الخبيثة:

١- سرطانة عنق الرحم:

الحدوث والسببيات: هي ثاني أكثر سرطانات الجهاز التناسلي شيوعاً عند المرأة بعد سرطان الثدي. نادرة عند العذراوات وتزداد مشاهدتها عند النساء في نهاية العقد الثالث وفي بداية العقد السادس من العمر. تتعلق وفرتها بسلوك المرأة الجنسي وبعدد الشركاء الجنسيين وبنوعيتهم، وقد أمكن إنقاص نسبة الحدوث بالتشخيص المبكر في

الشكل (٢) مراحل سرطان عنق الرحم



(الشكل ٣) سرطان عنق الرحم التنبتي.

المراحل قبل الغازية ويعتقد حالياً أن هذه السرطانة من الحالات القابلة للوقاية بفعل مراقبة النساء المُعرّضات المستمرة بوساطة لطاخة بابانيكولاو وبتنظير عنق الرحم المكبر. ظهر مفهوم السرطان اللابد in situ أو السرطان ضمن الظهارة cervical intraepithelial neoplasia CIN في عام ١٩٦٨ عندما أعلن ريتشارت أن هذه الآفات المحدودة في الظهارة قد تتحول إلى سرطان غازٍ إن تُركت من دون معالجة، كما تبين أيضاً أن بعض هذه الآفات المبكرة قد تتراجع تلقائياً ومن دون أي معالجة. لذا كان من المهم كشف هذه الحالات السابقة للغزو preinvasiveومعالجتها معالجة فعالة لوقاية المريضات من الإصابة بالسرطانة الغازية.

الأعراض والتشخيص: العرض الأكثر شيوعاً هو النزف التناسلي وهو غالباً تالٍ للجماع postcoital وقد يكون غير منتظم (خارج أوقات الدورة) أو بعد الضهي postmenopausal، أما الحالات المهملة والمتقدمة فغالباً ما يترافق النزف فيها وضائعات مهبلية كريهة الرائحة ونقص الوزن، ويرافقه أحياناً اعتلال بولي احتباسي. يتم التشخيص في المراحل المبكرة واللابدة بفحص عنق الرحم عيانياً وبالتنظير المكبر وبأخذ لطاخة عنقية لدى أي اشتباهٍ مهما كان بسيطاً، وقد تناقصت حالات سرطان عنق الرحم المتقدّم في بلدان العالم المتطور وإن لم يمكن حتى الآن إزالتها. أما الحالات المتقدمة نسبياً فيضاف إلى ما سبق إجراء مس مهبلي يفيد في كشف قوام العنق وحجمه وحركته والشعور بأي ارتشاحات سرطانية في الرتوج المهبلية الجانبية وتقدير مدى امتدادها إلى جدر الحوض الجانبية. عندما تكون الآفة واضحة للعيان من الضروري أخذ خزعة لتأكيد التشخيص ويفيد تنظير عنق الرحم المكبر في الإصابات المبكرة لتوجيه مكان أخذ الخزعة. لهذه السرطانة أنماط عديدة: منها ما يتظاهر بشكل عقيدة أو عقيدات صلبة وهشة تنزف بالمس، ومنها ما يتظاهر بشكل تقرح مُحتفر أو ورم مُتفطر، أما سرطانة باطن عنق الرحم فقد يبدو العنق فيها طبيعياً في البدء أو صلباً وبرميلي الشكل ولا يبدأ بالتقرح إلا بعدما ينتشر إلى ظاهر العنق.

صنفت منظمة الصحة العالمية سرطانة عنق الرحم كالتالي:

- **المرحلة صفر:** هي السرطانة اللابدة **Stage 0**.
- **المرحلة الأولى:** السرطانة محدودة ضمن عنق الرحم **Stage I**.
- **المرحلة الثانية:** انتشار السرطانة إلى قبة المهبل وإلى مجاورات الرحم parametrium **Stage II**.
- **المرحلة الثالثة:** يبلغ الانتشار جدر الحوض ويتثبت العنق أو يبلغ جدر الحوض أو أسفل المهبل **Stage III**.
- **المرحلة الرابعة:** تنتشر الآفة إلى المثانة أو إلى المستقيم أو إلى خارج الحوض**Stage IV**.

الباثولوجيا: أكثر أنواع هذه السرطانة مشاهدة السرطانة الحرشفية الخلايا squamous cell ca.، وأبكرها الإصابة الغزوية المكروية microinvasive carcinoma. هذه الإصابة المبكرة والتي لا تتجاوز فيها الإصابة ١-٢ ملم تندرج في تصنيف المراحل الدولي تحت مرحلة Ia1، أما إذا بلغت الإصابة ٣-٥ ملم فتعد في المرحلة Ia2. يوضع تشخيص هذه الحالات المبكرة جداً بعد أخذ مخروط من عنق الرحم يشمل الآفة المكروية مع حواف كافية في محيطها وعمقها. وتحديد عمق الإصابة مهم جداً في معرفة احتمال إصابة العقد اللمفية.

نسيجياً لها ثلاثة أنماط: كبيرة الخلايا المتقرنة large cell keratinized، وكبيرة الخلايا غير المتقرنة large cell non-keratinized ، وصغيرة الخلايا small cell، والإنذار في النمطين الأولين أفضل من الثالث الكشمي والقليل التمايز. يسوء إنذار الحالة إذا ظهر في المقاطع النسيجية غزو الأوعية

اللمفية أو غزو عميق للسدى stromal invasion أو ارتشاح في النسيج المجاور للرحم أو نقائل في العقد اللمفية الحوضية.

أ- السرطانة الغدية adenocarcinoma: أقل مشاهدة ولكن كثرت مشاهدة هذه السرطانة في السنين الأخيرة ما بين نساء شابات في العشرينات والثلاثينات من العمر، وقد تشترك وإصابة مواقتة بالسرطانة الحرشفية الخلايا في ٣٠-٥٠٪ من الحالات، ولها أنماط خلوية متعددة ومتباينة بحسب أشكال الخلايا ومدى تمايزها، والنمط كبير الخلايا أفضل إنذاراً من النمط صغير الخلايا. تتباين أنماطها من قليل الخبث مثل الورم الغدي الخبيث adenoma malignum إلى قليل التمايز وشديد الخبث وقليل التأثر بالمعالجة الإشعاعية مثل السرطانة زجاجية الخلايا glassy cell carcinoma. تميل السرطانة الغدية إلى الارتشاح في كامل ثخن عنق الرحم حتى في مراحلها المبكرة، وعندما يبلغ الورم الفوهة الظاهرة يبدأ بالتقرح ويظهر النزف. نسيجياً هي سرطانة عمودية (أسطوانية) الخلايا وتنشأ من الظهارة الغدية.

ب- الساركومة sarcoma: أهمها الساركومة العضلية المخططة الجنينية embryonal rhabdomyosarcoma وتحدث في الأطفال والنساء الشابات. شكلها يشبه عقيدة سليلية عنقودية الشكل botryoid sarcoma، وهذا النوع من السرطانات قد يكون أولياً أو ثانوياً لأورام في جسم الرحم.

الانتشار: تنتشر سرطانة عنق الرحم بارتشاح استطالاتها المباشر ما بين حزم النسيج الضام والعضلات وتخريبها لشفتي عنق الرحم وبعدها لجدر المهبل، وفي مرحلة متقدمة تنتشر إلى المثانة في الأمام وإلى الرباطين الرحميين العجزيين وردبة دوغلاس في الخلف وإلى قاعدتي الرباطين العريضين في الطرفين. كذلك تنتشر بالنقائل اللمفية وعن طريق الأوعية الدموية والانزراع على سطوح الصفاق. وانتشارها نحو جسم الرحم لا يحدث إلا متأخراً.

المعالجة: من المهم التأكد من المرحلة التي وصلت إليها الإصابة، ففي الحالات اللابدة In situ يجوز للطبيب الانتظار مع المراقبة عند النساء الشابات الراغبات في الإنجاب، كما يمكن معالجتها بالإنفاذ الحراري أو بالليزر أو بأخذ مخروط عنقي وفحصه نسيجياً للتأكد من اشتمال الآفة كلها ضمن المخروط. أما فيمن لا ترغب في الحمل فالمعالجة بالمخروط الواسع أو باستئصال الرحم. أما في حالات السرطان الغازي فالمعالجة تكون بالجراحة الواسعة أو بالمعالجة الإشعاعية أو بكلتيهما. والجراحة مستطبّة فقط في المرحلتين I وIIa، أما المعالجة الإشعاعية فيمكن استعمالها في المراحل كلها. لذا كان من المهم التأكد من المرحلة التي بلغها الورم ومن قابليته للجراحة الواسعة أم لا، ويختلف هذا التقدير بين جراح وآخر بحسب حجم الخبرة التي حازها كل من الجراح ومركز المعالجة الجراحية. من فوائد الجراحة - ولاسيما عند المريضات الشابات نسبياً- التخلص من كامل الآفة مع كل العقد اللمفية الحوضية وعدم الحاجة إلى المعالجة الإشعاعية مع ما قد تسببه من شكايات مثانية ومعوية مزمنة. أما إجراء عمليات جراحية محدودة وأقل سعة من عمليات الاستئصال الواسع (فرتهايم Wertheim أو ميغز Meigs) فينجم عنها كثرة حالات النكس المبكر مع ما يتلوه من اللجوء إلى المعالجة بالراديوم بعد اتساع رقعة الإصابة والانتشار. أسس المعالجة الجراحية هي استئصال الرحم مع مجاورات الرحم parametrium لمسافة لا تقلّ عن نصف طول الأربطة أو لتشملها كلها حتى جداري الحوض الجانبيين؛ مع استئصال ما لا يقلّ عن ٥ سم من قبة المهبل واستئصال كل العقد اللمفية الحرقفية الظاهرة والباطنة وربما جانب الأبهرية بحسب الحالة.

أخذت المعالجة الإشعاعية تدريجياً مكان الجراحة الواسعة (عملية فرتهايم - ميغز) ولكن مكان الجراحة عاد بالتدريج وأعطى نتائج مماثلة للمعالجة الإشعاعية ولاسيما حين تكون الجراحة قد أجريت على أوسع ما يمكن.

تستطيع المعالجة الإشعاعية أن تخرّب بعض الأورام بأشعة غاما أو بالأشعة السينية من دون أن تسبب أضراراً شديدة للنسج الطبيعية، ولكن المشكلة في هذه المعالجة أن المقدار القاتل للورم قريبٌ من أعلى مقدار تستطيع أن تحتمله النسج الطبيعية؛ وتقدير هذه المسافة البسيطة أمر بالغ الأهمية في محاولة تحاشي حدوث أي أذى لهذه النسج. كذلك فأورام عنق الرحم تتباين في درجة استجابتها للتشعيع، فسرطانة العنق الغدية لا تستجيب على نحو أكيد مثل استجابة سرطانة الخلايا الحرشفية. كما أن السرطانة الحرشفية الخلايا وحسنة التمايز غالباً ما تستجيب للتشعيع أكثر من غير المتمايزة الكشمية. ويمكن متابعة التحقق من مدى استجابة هذه المعالجة الشعاعية بأخذ خزعات دورية في أثناء المعالجة وبعد انتهائها لمعرفة مدى استجابة الورم للتشعيع.

معدل وفيات عملية فرتهايم ومخاطرها: تبلغ المواتة حالياً في هذه العمليات الواسعة ٢٪ وتتباين هذه المواتة

بحسب مدى اتساع الآفة وانتشارها وحالة المريضة العامة ومدى تحملها للعمل الجراحي الواسع. أهم المخاطر الخمج والنزف وقد تناقص خطرهما بفعل التقدم الذي أحرزه التخدير والإنعاش ونقل الدم ومعالجة الصدمة الجراحية. ومن مخاطر العمل الجراحي أذية المثانة والمستقيم والحالبين مع احتمال ظهور ناسور بولي مثاني أو حالبي، وأهم المضاعفات الصدمة الجراحية الرضية أو النزفية واحتباس البول بعد الأيام الأولى للجراحة وخذل الأمعاء أو انسدادها وقد تناقصت كلها بتحسن ظروف العمل في المستشفيات. تتقارب نتائج المعالجة الجراحية والشعاعية في المرحلتين الأولى والثانية إذ تبلغ نسب البقيا حرة من الورم لمدة خمس سنوات ٦٥٪ و٣٩٪ في الأولى و ٦١٪ و ٤٨٪ في الثانية.

ج- سرطانة جذمور عنق الرحم: كانت بعض المدارس الطبية تقوم باستئصال الرحم الناقص أي بترك عنق الرحم، وكانت تشاهد بعض حالات سرطانة جذمور عنق الرحم المتبقي، وحين تظهر هذه السرطانة في وقت مبكر بعد الاستئصال الناقص - أي في أقلّ من سنتين - يميل الاشتباه إلى أن السرطانة كانت موجودة في مرحلة مبكرة قبيل العمل الجراحي ولم يتنبه لها. لهذا فإن أفضل وقاية هي في اللجوء إلى استئصال الرحم التام إلا في بعض الحالات القليلة التي يتعذر فيها إتمام العملية التامة بسبب وجود التصاقات شديدة في الحوض أو حالة «انتباذ بطاني رحمي (أندومتريوز)» شديدة. وقد قلّت مشاهدة هذه السرطانات الجذمورية في العقود الأخيرة بسبب قلّة إجراء استئصال الرحم الناقص. كلتا المعالجتين: الجراحية بهدف استئصال الجذمور مع مجاورات الرحم أو التشعيع بالراديوم، نتائجها سيئة.

٢- سرطانة جسم الرحم:

من أكثر سرطانات الجهاز التناسلي مشاهدة عند المرأة بعد سرطانتي الثدي وعنق الرحم. غالباً ما تشاهد في الأعوام الـ ٥٥-٦٥ من العمر أي بعد سن الضهي، وفي رُبع الحالات قد تشاهد مبكرة أي قبل الضهي وبعد بداية الثلاثين من العمر. من أسبابها الضهي المتأخر، وانتشار الاستعمال المديد للإستروجينات من دون البروجستينات (عدة أشهر أو سنوات)، وتأخر سن الضهي إلى ٥٠-٥٢ عاماً، والوراثة إذ تكثر مشاهدة هذه السرطانة في بعض العائلات، وعدم الولادة nulliparity، والنمط الثاني من الداء السكري والسمنة وفرط تصنع بطانة الرحم بعد الخمسين من العمر ولاسيما إذا ترافقت مع السرطانة الحبيبية للمبيض granulosa cell tumours أو الأورام المؤنثة (المستأنثة) للمبيض feminizing tumours. كذلك تترافق هذه السرطانة والأورام الليفية في ثُلث الحالات.

السببيات: غالباً ما تكشف في أرضية المصابات بسرطانة جسم الرحم زيادة في إفراز الإستراديول والإسترون نتيجة أرمتتهما aromatization من الأندروستينديون في الدهن المحيطي بالرغم من عدم ملاحظة ارتفاع هذه الهرمونات في الدوران المحيطي مقارنة بغير المصابات.

التشريح المرضي المجهري: أغلبها سرطانة غدّية أسطوانية (عمودية) الخلايا ونادراً ما يحدث حؤول metaplasia وتتحول إلى سرطانة حرشفية الخلايا وتدعى عندها ورم شائكي غدي adenoacanthoma. يبدأ التطور الخبيث في البدء من باحة من فرط التنسج اللانموذجي atypical hyperplasia ويتزايد اللاتمايز حتى يبلغ مرحلة تشبه السرطانة اللابدة in-situ، ويستمر هذا التحول مدة طويلة قد تبلغ عشر سنوات حتى يبلغ مرحلة السرطانة. وليس من المؤكد إذا كانت هذه المراحل اللابدة قد تتراجع عفوياً أم لا.

التشريح المرضي العياني: غالباً ما تبدأ السرطانة بشكل موضّع في أي منطقة من جوف الرحم وعادة في قعر الرحم ثم تنتشر ببطء، والأندر أن تشمل كامل بطانة الرحم منذ البداية. وإذا ابتدأت الإصابة قريبة من المضيق فإن الانتشار يكون أكثر سرعة.

من أشكاله العيانية: الشكل التشكيلي المتفاطر formative fungating، والارتشاحي، والقرحي الصرف، وهو نادر.

كيفية الانتشار: انتشار هذه السرطانة إلى خارج الرحم أبطأ بكثير من انتشار سرطانة عنق الرحم.

أ- هناك الانتشار المباشر لعضلة الرحم.

ب- أو الانتشار اللمفي عبر الرباط العريض والرباط القمعي الحوضي وعلى مسير أوعية المبيض إلى العقد اللمفية الأبهرية.

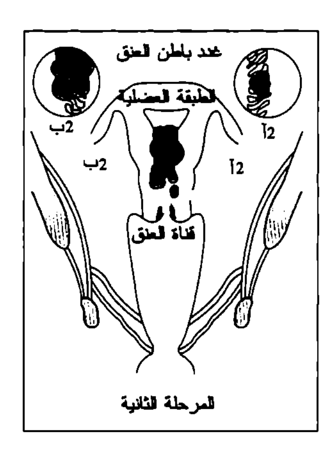
ج- الانتشار عبر الأوعية اللمفية البوقية مما يؤدي إلى ارتشاحها وتضخمها.

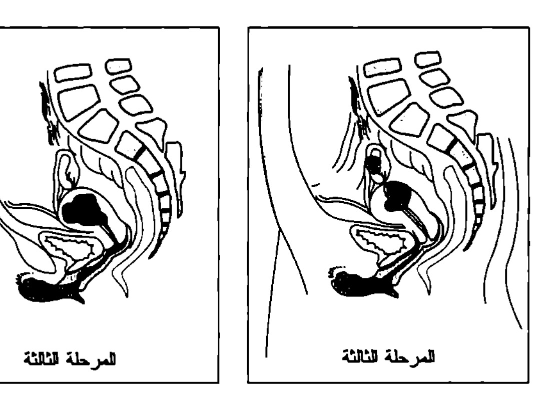
د- عبر الأوعية اللمفية للرباط المدور مع تضخم العقد الأربية.

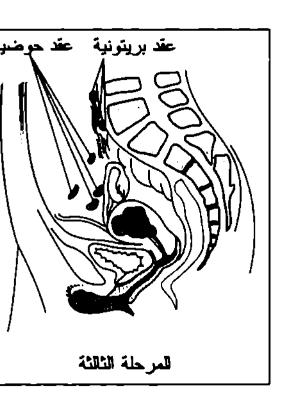
هـ- إذا كان توضع الورم واطئاً فالانتشار يشبه انتشار سرطانة عنق الرحم، أما الانتشار نحو عنق الرحم فنادر.

في عام ١٩٧٠ أوصى الاتحاد الدولي للتوليد وأمراض النساء تقسيم هذه السرطانة إلى ثلاث درجات بحسب درجة تمايزها أو لاتمايزها، والدرجة الأولى هي الأعلى تمايزاً

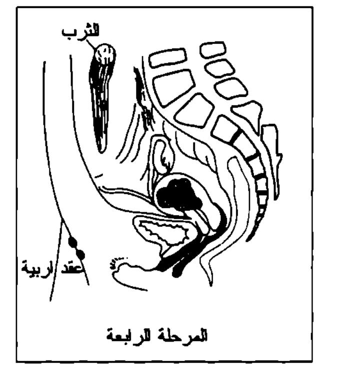












الشكل (٤) تصنيف سرطان بطانة الرحم

والأبطأ سيراً والأفضل إنذاراً والثالثة هي الأسوأ.

تقيح الرحم pyometra: إذا انفصلت قطعة من الورم فقد تسدّ الفوهة الباطنة لعنق الرحم مؤدية إلى انحباس القيح في داخل الرحم وبالتالي تمددها وازدياد حجمها بسبب تجمع القيح، كما تغدو الرحم لينة ورقيقة الجدران، وقد يحدث هذا التقيح نتيجة ضمور عنق الرحم وقناته.

الأعراض: قد لا تظهر أي أعراض في البداية حتى لو تضخمت الرحم، وقد تقتصر الأعراض على مفرزات مائية (ضائعات) تصبح مدماة في مرحلة لاحقة عند بلوغ الضهي أو بعده. أما النزف فيظهر في وقت متأخر ولا يكون غزيراً وأقلّ مما يشاهد في سرطانة عنق الرحم. بعد حدوث تموتٍ وخمج في الورم تشكو المريضة من ضائعات مدماة وكريهة الرائحة. غالباً ما تشكو المريضات من دعثٍ (توعك) عام ونقص الوزن ووهن في حالات تقيح الرحم.

العلامات: قد لا يُظهِر المس المهبلي أي علامات أو تضخم الرحم، وقد يشعر أحياناً بتوسع عنق الرحم أو بمرجل متبارز من خلال العنق المتسع، أو يلاحظ خروج قيح مدمى من العنق. وكشف أي تضخم في العقد اللمفية الأربية هو دليل

على انتشار الورم.

التشخيص التفريقي: يفرّق عن:

أ- سرطانة باطن عنق الرحم التي تكشف بجرف القناة بمجرفة صغيرة.

ب- التهاب باطن الرحم الشيخي، فكلتا الحالتين تؤديان إلى ظهور ضائعات قيحية ومدماة. ويتم التفريق بينهما بالصدى عن طريق المهبل وبتجريف الرحم الاستقصائي.

ج- الورم الليفي تحت المخاطية المتخشّر: يكون عنق الرحم متسعاً ويمكن أن تشعر الإصبع من خلاله بالكتلة المتموتة والمهترئة وقد تشخص خطأً كسرطانة جسم الرحم ويتأكد التشخيص بفحص أجزاء منها مجهرياً.

د- فرط تنسج بطانة الرحم: قد يلتبس النمط الغدي منه بالسرطان ويتمّ التمييز بينهما بارتفاع عدد الأشكال التفتلية mitotic figures وبترصّف الخلايا بشكل فوضوي وبتعدد أشكال النوى. كذلك يفيد اكتشاف خلايا خبيثة في اللطاخة المهبلية في كشف بعض الحالات غير المؤكدة.

المعالجة: من المهم تحديد مرحلة الورم وقد تبنى الاتحاد الدولي للتوليد وأمراض النساء أربع مراحل تسبقها مرحلة (٠) صفر. في المرحلة الأولى يبقى الورم ضمن جسم الرحم ويكون طول جوف الرحم أقلّ من ٨ سم (Ia) أو أن يزيد طوله على ٨ سم (Ib)، وفي المرحلة الثانية يبلغ الورم جسم الرحم وعنقه. تُشخص قرابة ٧٥٪ من الحالات في المرحلة الأولى وتفضل الجراحة فيها.

أ- المعالجة الجراحية: تختلف سعة العمل الجراحي بحسب موضع الورم، ففي الأورام القعرية يكتفى باستئصال الرحم التام مع الملحقات (المبيضين والبوقين) واستئصال العقد اللمفية الحرقفية أو من دون ذلك، ويفيد تجريف الرحم الاستقصائي المجزأ وكذلك التصوير بالصدى عبر المهبل في تحديد موضع الورم. من الضروري حماية الصفاق الحوضي من أي تلوث وسيلان لمفرزات الرحم الغنية بالخلايا السرطانية ومن انزراعها فيه. أما الأورام التي تتوضع في أسفل جسم الرحم أو في المضيق isthmus فيجب معالجتها جراحياً بعملية «فرتهايم» أي بالاستئصال الواسع والجذري مع استئصال العقد اللمفية الحوضية. إذا زاد انتشار الورم على نصف ثخن جدار الرحم فالإنذار سيئ وتفضل متابعة المعالجة بالإشعاع ، ويعطى ما مجموعه ٤٠٠٠ راد خلال ٧-١٠ أيام بعد العملية. هناك من يفضّل المعالجة الإشعاعية بعد الجراحة وهناك من يتحاشاها.

ب- إشعاعية: الجراحة غير مستطبّة في المرحلتين III وIV والأفضل الآن اللجوء إلى المعالجة الهرمونية.

ج- المعالجة الهرمونية: تبدّل الجستينات gestagens والبروجستيرونُ استقلابَ الخلية وتُنقص من سرعة انقسامها. تستجيب نحو ٤٠ بالمئة من المريضات المصابات بالسرطانة غير القابلة للبضع أو بالنكس لهذه المعالجة الهرمونية وتَظهر الاستجابة خلال ٦ إلى ٨ أسابيع. يعطى عادة مستحضر medroxyprogesterone acetate (Depo-Provera) حقناً عضلياً بمقدار ٥٠٠ ملغ مرتين أسبوعياً مع المراقبة.

الإنذار: يختلف بحسب المرحلة والدرجة النسيجية ووجود تقيح رحم أو لا... إلخ. تراوح البقيا لمدة ٥ سنوات من ٨٠ بالمئة في المرحلة الأولى إلى ١٠ بالمئة في المرحلة الرابعة.

ضمن أورام الرحم الخبيثة يذكر ورم الأرومة الغاذية trophoblastic neoplasm (أو الورم الظِهاري المشيمائي chorioncarcinoma). تشاهد هذه السرطانة بمعدل حالة من بين كل عشر حالات ورم أرومة غاذية سليم، أو ما يعرف بالرحى العدارية hydatidiform mole، أو بعد ١ من ٥٠٠٠ إجهاض أو بعد ١ من ٥٠٠٠٠ ولادة بجنين حي، وتتباين نسبة مشاهدتها ما بين البلدان والأقوام المختلفة، فهي أكثر مصادفة بأربعة أضعاف في جنوب شرقي آسيا (١ من كل ٦٠٠ حمل) منها في أوربا وأمريكا (١ من كل ٢٠٠٠ حمل)، وهي أكثر مشاهدة في الخروسات وبين النساء اللواتي تجاوزن الـ ٣٥ عاماً، كما أن تحولها إلى الخباثة قد يحصل بعد أشهر أو بعد سنواتٍ من الحمل . ينجم هذا الورم عن اضطراب في العلاقة المناعية ما بين الأم والطُعم الخيفي (الأسوي) allograft: أي المضغة، مما يؤدي إلى مهاجمة خلايا المشيماء chorion بطبقتيها: الأرومة الغاذية المخلوية syncytiotrophoblast والأرومة الغاذية الخلوية cytotrophoblast لعضلة الرحم ولانتشارها على شكل صِمات إلى الرئة والدماغ وأجزاء أخرى من جسم الأم. قد تظهر هذه الخباثة بعد إسقاط أو حمل أو رحى عدارية.

رابعاً- أورام المبيض الخبيثة:

المبيض عضو عالي الحركية (الديناميكية) ففي كل شهر ما بين البلوغ والضهي تنطلق موجهات الغدد التناسلية gonadotrophins من الفص الأمامي للغدة النخامية لتحرّض المبيض فينمو قرابة عشرين جُريباً ابتدائياً تفرز الإستروجين من خلايا الطبقة الحبيبية granulosa cells فيتضخم واحد من الجريبات وينضج وتحدث الإباضة ثم يتشكل الجسم الأصفر إلى أن تتم الدورة المعروفة. قد تنمو

أي من هذه العناصر النشطة بشكل شاذ ومفرط مؤدية إلى ظهور أنماط متباينة من الأورام، السليمة أو الخبيثة.

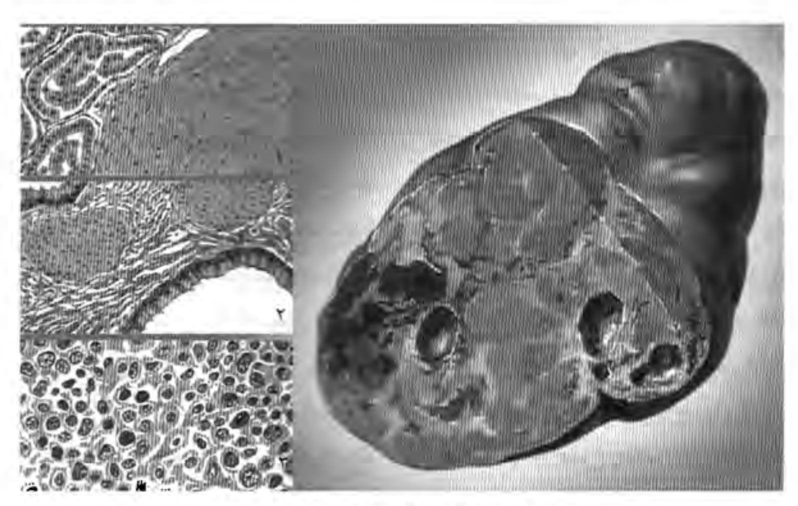
تتألف خلايا المبيض من: خلايا ظهارية مشتقة من ظهارة الجوف العام coelomic epithelium multipotential المتعدد القدرات، وخلايا **بيضية** oocytes تميزت من الخلايا الجنسية البدائية primitive germ cells، و**عناصر لبّية** من اللحمة المتوسطة mesenchymal medullary elements.

من الأولى تنشأ الأورام الغدية الكيسية الموسينية أو المصلية mucinous or serous cystadenoma tumours، ومن الثانية تنشأ الأورام العجائبية teratomata، ومن الثالثة الأورام الليفية وورم برينر Brenner وكذلك الأورام المذكرة androblastoma إذا كانت الخلايا ذات توجّه مذكر.

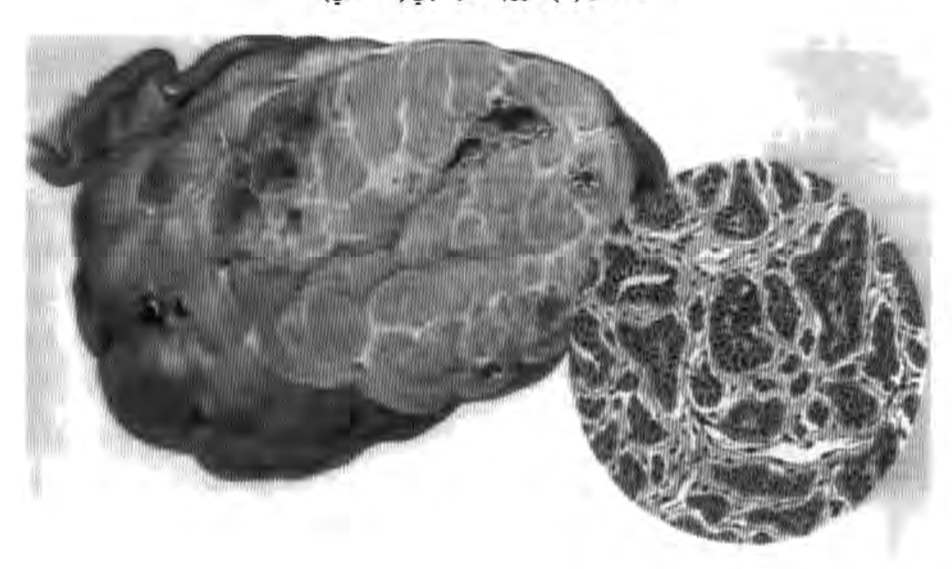
يبدو حين معالجة الأورام المبيضية جراحياً أن ٥-٦٪ خبيثة، والنساء اللواتي لم يسبق أن حملن وولدن معرضات ثلاثة أضعاف غيرهن ممن ولدن للإصابة بالأورام المبيضية الخبيثة. مسار الأورام المبيضية - سواء منها السليمة أم الخبيثة - لاعرضي وتصبح عرضية إذا بلغت حجماً كبيراً مؤدية إلى أعراض انضغاط أو إذا انفتلت. وينطبق هذا المسار الصامت على الأورام الخبيثة مثل السليمة وهو ما يجعل الأولى عالية الخطورة والإماتة، وغالباً حينما تكشف هذه الأورام الخبيثة وتشخّص تكون غير قابلة للشفاء فيما لا يقلّ عن ٧٥٪ منها. ما قد يحسّن الإنذار هو المراقبة المنتظمة والدورية للنساء بالجس البطني والمس المهبلي والصدى عبر البطن والمهبل. ومن الأعراض السريرية المبكرة التي توحي بوجود سرطانة مبيضية حسّ التطبّل bloating، أو الامتلاء وحس الشبع المبكّر، وحينما تُكشف يجب أن تتم المعالجة الجراحية في مراكز مجهزة ومتدربة على هذه الجراحة التي تهدف إلى إزالة أكثر ما يمكن من الانتشارات والانتقالات الورمية الموجودة في كامل جوف البطن أو كلها؛ إذ تبين أن إنذار البقيا يتعلق - وبقدر كبير- بمدى تنظيف البطن من



الشكل (٥) السرطانة الغدية الكيسية المصلية الحليمية (في الأعلى)، والسرطانة الغدية الكيسية المخاطية الحليمية (في الأسفل).



الشكل (٦) الورم العجائبي (المسخي).



الشكل (٧) ورم مذكر.

كل النقائل الورمية حتى لو اقتضى الأمر استئصال جزء من الأمعاء، ويتحسّن إنذار البقيا إذا سبقت الجراحةُ المعالجةَ الكيميائية. تدرس حديثاً العديد من الواصمات الحيوية biomarkers في الكشف المبكر لسرطان المبيض مثل البروستاسين prostasin وهو بروتين إفرازي يوجد في الموثة وترتفع مقاديره في سرطانات المبيض الظهارية، وكذلك هناك دراسات كثيرة تبحث في غيرها من الواصمات الحيوية الجُزيئية مثل الأوستيوبونتين osteopontin وهو واصم حيوي آخر لكشف سرطانات المبيض من أي نمط كان، وما تزال هذه العوامل قيد البحث والدرس، مع العلم أن هذه الكواشف باهظة التكاليف ومن العسير تعميمها على أعداد هائلة من النساء المؤهبات للإصابة. قد تبدأ الخباثة في المبيض منذ البداية أو أن تكون ثانوية لورم كيسي سليم وهو غالباً ما يحدث بعد الضهي.

تؤلف سرطانات المبيض نحو ٢٠٪ من مجموع السرطانات النسائية، ولكن في معظمها (قرابة ٦٠-٧٥٪) يكون السرطان قد تجاوز المبيضين حين وضع التشخيص وهذا ما يجعلها شديدة الفتك بالنساء ولا تزيد البقيا لمدة خمس سنوات على ١٠-٢٠٪ من الحالات. معالجة سرطان المبيض الأولية جراحية ويجب أن تكون واسعة تهدف إلى تنظيف البطن من كل النقائل بدءاً من الحوض الصغير حتى كامل الوجه السفلي للحجاب الحاجز. في معظم الحالات تفيد المعالجة الكيميائية في تحسين البقيا. تعتمد هذه المعالجة على ثلاثة عوامل مؤلكلة alkylating agents هي: الكلورامبوسيل والسيكلوفوسفاميد وخردل الفينيل آلانين Phenylalanine mustard، وتستمر المعالجة من ٣ حتى ستة أشهر، كما أن

هناك عوامل كيميائية أخرى مثل الكاربوبلاتين والسيس بلاتين dichlorodiamine platinum, DDP، والدوكسوروبيسين doxorubicin (Adriamycin) ولاسيما للأورام المتحسسة للبلاتينوم أو التوبوتيكان topotecan لمعالجة الحالات المقاومة للبلاتينوم وللحالات الناكسة على المعالجة البدئية الجراحية الكيميائية، والمعالجة الكيميائية في حالات السرطانات المتقدمة هي مُلطِّفة أكثر منها شافية ولكنها تحسِّن نوعية الحياة للمصابات وتجعلهن يعشن مدة أطول.

أخيراً: تعد سرطانات الجهاز التناسلي من أهم عوامل المراضة والإماتة fatality للمرأة، وتتلاحق الجهود والبحوث العلمية لإيجاد طرائق سهلة وموثوقة للكشف المبكر عنها؛ لأن البقيا الطويلة بعد الإصابة تتعلق بالتشخيص المبكر وقبل ظهور أي انتشار للورم خارج نطاق بؤرته الأولية، وقد أحرز الطب تقدماً ملموساً في سرطانة عنق الرحم، أما سرطانة المبيض فما تزال عَصيّة على الكشف المبكر وهذا ما يجعل إنذارها شديد السوء، والأمل كبير في تقدم الطب في تَعَرُّف الواصمات الحيوية التي تكتشف هذه السرطانة قبل تخطيها حدود المبيض. يبقى للوقاية دور مهم في تحاشي الإصابة وذلك بحسب كل عضو فعنق الرحم يصاب بالورم نتيجة الإصابات بالفيروس المسرطن وتعدد الشركاء الجنسيين، والتعفف هو سبيل الوقاية، وجسم الرحم يحميه الحمل والإرضاع وتحاشي السُمنة، والمبيض أيضاً يقيه الإرضاع الوالدي لفترات طويلة وانقطاع الطمث الذي يرافقه. وهكذا تستمر الحياة.

أورام الثدي الخبيثة

مروان بشور

بيولوجيا أورام الثدي الخبيثة breast cancer biology:

تحدث في ورم الثدي تبدلات جينية تتناول الـ DNA الخاص بخلايا الثدي الظهارية تقود إلى تبدلات جسمية تتناول الخلايا الخبيثة.

قد تحدث هذه التبدلات بالتعرض لعوامل كيميائية أو إشعاعية أو من تعرض الجسم للإصابة بفيروسات قهقرية retroviruses.

يحدث ورم الثدي بسبب تغيرات جينية تطرأ على الفصيصات القنوية بمراحل متتالية، ومن أهم الجينات التي تتعرض للتبدلات السابقة BRCA1 وP53 الموجودة على الصبغي السابع عشر وBRCA2 الموجودة على الصبغي الثالث عشر. تطرأ التغيرات على الجينات المذكورة إما بالطفرات الطارئة وإما بالتضخيم وإما بإعادة الترتيب rearrangement.

١-**BRCA1:** هو جين الحساسية لورم الثدي، يوجد على الصبغي السابع عشر (١٧) q21، يورث هذا الجين الصبغي الجسدي بشكل سائد. ومن المرجح أن يعمل عمل جين كابح للأورام. وقد تم تعرف بعض الطفرات التي تصيبه والتي لها شأنها في أورام الثدي العائلية وأورام المبيض، لذلك من المرجح أن يكون للطفرات المذكورة شأن مهم في سببيات أورام الثدي.

٢- **BRCA2:** بعد عزل الجين السابق عُزل BRCA2 الذي يتوضع على الصبغي الثالث عشر (١٣) q12-13، وكما في الجين السابق، من المرجح أن يكون هذا الجين كابحاً للأورام. وقد تبين في دراسة راجعة أن نسبة حدوث ورم الثدي في العائلات ذوات الخطورة العالية تصل إلى ٨٧٪ في عمر الثمانين.

٣- **P53:** هو من الجينات الكابحة للأورام، له تأثير مهم في السيطرة على تخلق الـ DNA والسيطرة على نقاط التحقق الخاصة بدورة حياة الخلية. وقد يصاب هذا الجين بتبدلات متعددة تتفاوت من الحذف إلى الطفرات النقطية مما يمنعه من القيام بعمله الكابح للأورام. وقد وصفت بعض التبدلات الموروثة الطارئة على P53 التي تتجسد بمتلازمة لي- فراوميني Li-Fraumeni.

٤- **مستقبلات الإندروجين:** تتم السيطرة على هذه المستقبلات بوساطة جين على الصبغي X، وغالباً ما توجد هذه الطفرات عند الرجال المصابين بورم في الثدي.

٥- **Her:** هو أحد أفراد مستقبلات عوامل النمو الخاصة بالتيروزين كيناز. يكون التعبير عنها مضخماً وزائد التعبير في ٣٠٪ من أورام الأقنية في الموضع (DCIS). يتم اكتساب الخلل الجيني في هذه الحالة وليس توارثه، وهو يعبر عن شراسة المرض وعناده على المعالجة الكيميائية.

تؤثر الجينات الورمية وعوامل النمو في الخلايا مؤدية إلى تحول خبيث بإعطائها الإشارات اللازمة للتكاثر والانقسام. تصل إشارات النمو إلى السطح الخارجي للخلية حيث تتلقاه Her-2، وهي كما ذكر من مستقبلات التيروزين كيناز والتي تتألف من ثلاث وحدات وظيفية: خارجية؛ وعبر الغشاء؛ وداخلية تتفسفر حالما يتم ارتباط عامل النمو بالمستقبل المذكور مما يؤدي إلى تنشيط شلال تنبيغ transduction ونقل الإشارة من سطح الخلية عبر السيتوبلازما إلى النواة حيث يتم إنتاج البروتين الموافق للإشارة القادمة من خارج الخلية بعوامل الانتساخ النووية.

يجب ألا يغفل شأن العوامل الهرمونية في سببيات أورام الثدي، فهناك بعض الأورام التي تعتمد على الهرمونات حيث تكون إيجابية مستقبلات الإستروجين والبروجيسترون، ولذلك أصبح البحث عن إيجابية هذه المستقبلات أو سلبيتها من أساسيات العمل قبل معالجة أورام الثدي. توجد مستقبلات الإستروجين والبروجيسترون على الغلاف النووي، وهي كما في Her-2 تقوم باستقبال إشارات النمو ثم تنقلها إلى النواة حيث تقوم عوامل الانتساخ بترجمة الإشارة إلى بروتين يقوم بدوره بتنشيط نمو الخلية وانقسامها. ومن هنا جاءت أهمية استهداف هذه المستقبلات بأدوية تقوم بحصارها ومنعها من القيام بدورها وعلى رأس هذه الأدوية التاموكسيفين.

السببيات وعوامل الخطورة:

١- **الوراثة:** من الصعب حالياً إجراء أي استشارة وراثية فيما يخص أورام الثدي، وقد أظهرت الدراسات أن وجود أورام الثدي في الأقرباء من الدرجة الأولى يزيد فرصة إصابة المرأة بنحو مرتين إلى ثلاث مرات عن المرأة التي ليس في عائلتها إصابة سابقة. كما أظهرت الدراسات أن نحو ٥-٨٪ من أفراد العائلات التي فيها إصابة بورم الثدي يكون لديها أيضا قصة وراثية تدعم حدوث الورم؛ إذ يميل أفراد هذه العائلات إلى أن يحدث لديها ورم الثدي بعمر صغير، إضافة

إلى ميله إلى أن يكون ثنائي الجانب واشتراكه مع أورام أخرى كأورام القولون والمبيض والموثة وباطن الرحم والساركومات. يحدث الورم عند أقارب هؤلاء المريضات من الدرجة الأولى بنسبة ٥٠٪ وقد تتجاوز هذه النسبة ٩٠٪ في بعض العائلات ذات الخطورة العالية. ومن الشواهد على ما سبق متلازمة ورم الثدي والمبيض العائلية حيث تحصل تغيرات جينية سلبية من زمرة الطفرات التي تنال كل من BRCA1 BRCA2، إضافة إلى متلازمة لي- فراوميني حيث ينال الشذوذ الجيني الجين الكابح للأورام الرئيسية P53.

٢- العمر: هناك علاقة وثيقة بين العمر ومعدل حدوث ورم الثدي، فكلما تقدمت المرأة في العمر كلما ازداد خطر حدوث ورم الثدي لديها ولم يعرف سبب ذلك حتى الآن، ويعتقد أن تراكم الشذوذات الصبغية اللازمة لتطور الورم يحتاج إلى فترة طويلة من الزمن.

٣- العوامل البيئية:

أ- الغذاء: درست العادات الغذائية بدراسة المصابات بورم الثدي من المهاجرات؛ إذ تبين أن معدل الإصابة بورم الثدي في النساء المقيمات في اليابان منخفض ولا يلبث هذا المعدل أن يرتفع حين انتقالهن إلى الولايات المتحدة الأمريكية، كما ينتقل هذا المعدل المرتفع إلى بناتهن مما يمكن أن يعزى إلى عوامل تتعلق بالغذاء مثل قلة الوارد من الدهون وازدياد الوارد من مشتقات الصويا. غالباً ما ارتبطت السمنة وزيادة الوارد من الدسم المشبعة بحدوث أورام الثدي، ولكن بعض الدراسات لم تظهر ارتباطاً وثيقاً بين زيادة الوارد من الدهون وأورام الثدي عند البالغين. ومن المواد التي يعتقد أن لها شأناً وقائياً من الإصابة بأورام الثدي فيتامينات E، C، A إضافة إلى البيتا كاروتين.

ب- الكحول: تظهر الدراسات ربطاً معقولاً بين استهلاك الكحول وحدوث أورام الثدي؛ غير أن هذا الاستنتاج ما يزال بحاجة إلى المزيد من الدراسات.

ج- المسرطنات المتنوعة: يزيد التعرض للتدخين السلبي من خطورة حدوث أورام الثدي، وكذلك التعرض للأشعة ولا سيما التعرض في سن باكرة؛ إذ ازداد خطر حدوث ورم الثدي كثيراً في الإناث اللواتي تلقين معالجة شعاعية للعد الجلدي على الصدر والإناث المصابات بالجنف في العمود الفقري اللواتي خضعن لتقييم شعاعي مستمر في فترة ما حول سن البلوغ.

٤- العوامل الهرمونية: ينقص الحمل المبكر والضهى الباكر خطر الإصابة بورم الثدي في حين يزداد الخطر المذكور في الإياس المتأخر والبلوغ الباكر. كما يزداد خطر الإصابة في النساء اللواتي لم يحملن وفيمن يحملن لأول مرة في عمر متقدم. ولا تزيد مانعات الحمل الفموية من خطر الإصابة؛ في حين ظهرت زيادة الخطر المذكور فيمن تناولن حبوب الدي اتيل ستيلبيسترول diethylstilbestrol (DES) في أثناء الحمل.

التشخيص الشعاعي:

١- تصوير الثدي: يطلب دائماً حين الشك بأي حالة مرضية ويفضل إجراؤه بين اليومين الرابع والسادس من الدورة الطمثية في النساء في سن النشاط التناسلي، ويستكمل بالتصوير بالأمواج فوق الصوتية للمساعدة على تحديد الصلابة أو الخباثة وكذلك لتحديد المحتوى (حين تكون سائلة) وفي حالات الثدي الكثيف عند الشابات.

إن وجود كثافة نجمية في تصوير الثدي توجه إلى الشك بالخباثة في ٨٤٪ من الحالات، ويتم التوجه أكثر نحو الخباثة حين وجود عقد إبطية كثيفة حدودها مبهمة وبداخلها بؤر من التكلسات الصغيرة وحجمها أكبر من ١٥مم. يشاهد في التصوير بالأمواج فوق الصوتية ظل ناقص الكثافة يصعب تشخيصه نظراً لاحتمال توضعه ضمن غدة ثدي كثيف ليفي أو غدي وقد يختبئ في منطقة عميقة وداخلية في الثدي أو متوضعة في أعلى الثدي، ومن الصعب مشاهدة الكثافات التي تقل عن ٥ملم. تشاهد هذه الكثافات اللانموذجية في ثلثي الحالات في الأورام القنوية المرتشحة وكذلك في الورم الفصيصي والقنوي واللابد in situ.

أما التكلسات الصغيرة (٠,٥مم) فإن تصوير الثدي يستطيع كشف الجزيئات الكلسية بحجم ٥٠ ميكرون وهي مشخصة في ٥٠٪ من الأورام تحت السريرية وهناك **خمسة نماذج من التكلسات الصغيرة المجتمعة:**

- **نموذج ١: حلقية annulaires** أو قوسية الشكل وهي دائماً **سليمة.**
- **نموذج ٢:** مدورة نقطية الشكل rondes punctiformes منتظمة (٢٢٪ خبيثة).
- **نموذج ٣:** غبارية المظهر poussièreuses دقيقة جداً (٣٦٪ خبيثة).
- **نموذج ٤:** عرفية الشكل cristallines punctiformes متقطعة غير منتظمة تعطي شكل حبيبات الملح (٥٢٪ خبيثة).
- **نموذج ٥:** دودية الشكل vermiculaires بشكل عصيات (٩١٪ خبيثة).

ويذكر في التصنيف الحديث نتيجة تصوير الثدي وهو تصنيف BI-RAD: أن:

١و٢ آفات سليمة، ٣ غالباً سليمة: يجب فيها إجراء مراقبة سنوية، ٤ احتمال خباثة: ويجب إجراء الخزعة، ٥ غالباً خبيث ويتطلب إجراء الخزعة مباشرة.

٢- التصوير بالمرنان: يستطب حين وجود سوابق تداخل جراحي (تندب) على الثدي تظهر فيه المناطق الندبية ناقصة الإشارة بمتتاليات الزمن الأول والثاني، في حين تبدو الكتل الورمية ناقصة الإشارة في الزمن الأول وزائدة في الزمن الثاني.

٣- التصوير المقطعي المحوسب: جيد في تصنيف الورم (T.N.M) وتشخيص النقائل البعيدة، وليس له شأن في دراسة كتلة الثدي إذ إن قيم التشعيع تكون مرتفعة.

٤- تصوير القنوات اللبنية: يستطب حين وجود نز من الحلمة وحيد الفوهة، ويمكن أن يفيد في تشخيص توسع القنوات اللبنية أو الأورام الحليمية أو الآفات ما قبل الورمية أو الأورام اللابدة in situ.

التصنيف النسيجي لأورام الثدي:

تختلف أنماط ورم الثدي في مظهرها السريري والشعاعي والنسيجي وفي سلوكها البيولوجي.

اعتمدت التصنيفات القديمة لأنماط كارسينوما الثدي على الشكل النسيجي morphology تحت المجهر الضوئي (تصنيف WHO، الإصدار الثاني)، ومن المهم التأكيد أن هذه الأنماط ليست لتحديد خلية المنشأ لورم الثدي وإنما هي توصيف شكلي للكارسينوما (قنوية أو فصيصية)؛ إذ يعتقد أن كل كارسينومات الثدي تنشأ في النهاية القنوية الفصيصية terminal duct lobular unit.

١- الأورام الغازية (الغزوية) invasive carcinoma:

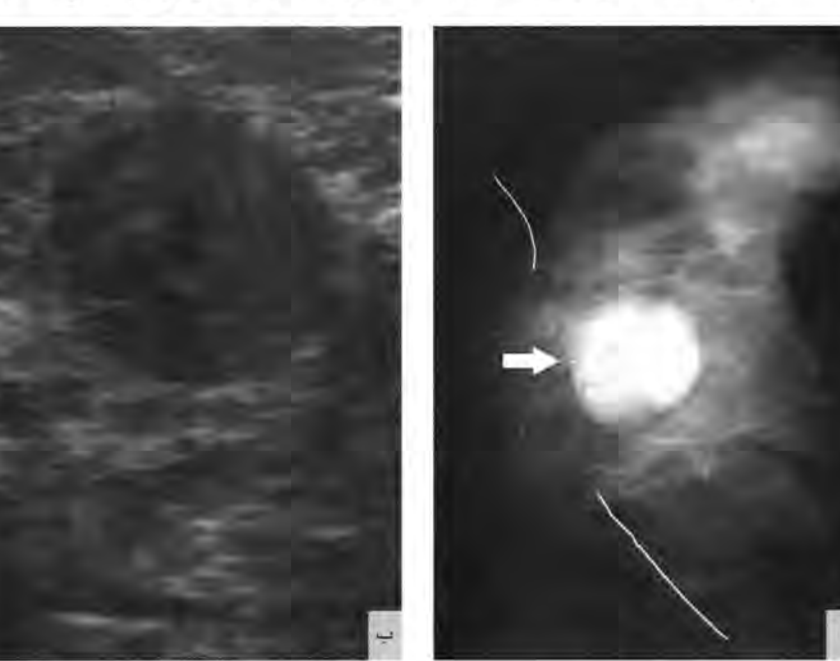
أ- الأورام القنوية الغازية invasive ductal carcinoma: تكون الخلايا الورمية متوضعة بشكل فصوص أو أنابيب، وهناك عدة أشكال نسيجية يمكن تصنيفها في ثلاث درجات على طريقة Scarff- Bloom- Richardson (**SBR**) والدرجة (٣) منها هي الأسوأ تمايزاً.

ب- الأورام الفصيصية الغازية: تمثل ٤٪ من الأورام الغازية؛ إذ إن الورم غير محدود عيانياً ومكون نسيجياً من خلايا مدورة معزولة أو منتشرة، وتترافق غالباً ووجود تشكلات فصيصية لابدة lobular carcinoma in situ.

٢- الورم القنوي اللابد ductal carcinoma in situ (DCIS):

الورم القنوي اللابد هو تكاثر الخلايا الظهارية القنوية في الثدي ذو شكل خبيث ولكن من دون غزو الغشاء القاعدي.

الانتشار: تؤلف ١٥٪-٣٠٪ من الآفات الورمية المكتشفة على صورة الثدي (ضمن برامج المسح الحديثة)؛ وترى الإصابات



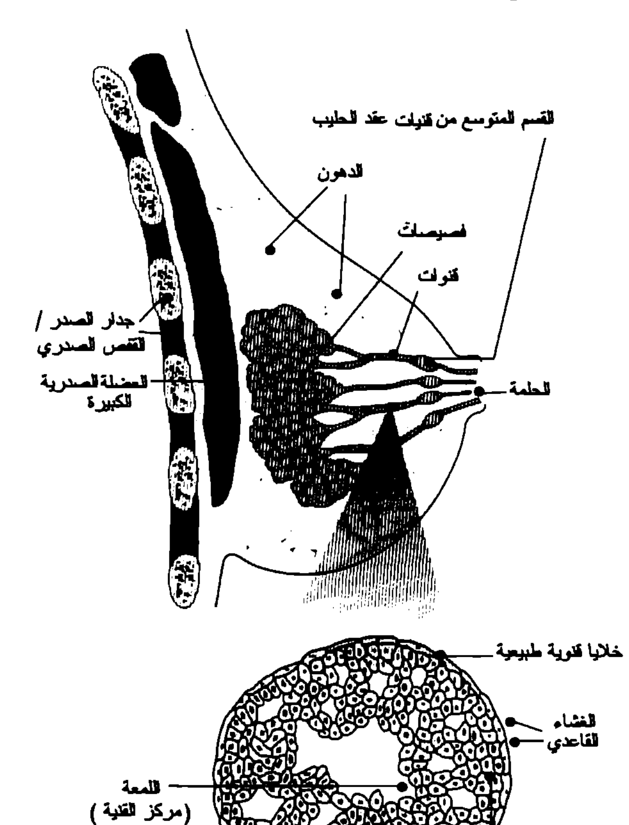
الشكل (١) تقييم كتل الثدي عند امرأة شابة أ- في تصوير الثدي بالوضعية المائلة يوجد كتلتان بقياس ٢سم، محددتان جيداً عند سيدة بعمر ٣٢عاماً. ب- تصوير بالأمواج فوق الصوتية ٧,٥ ميغا هرتز، ويؤكد وجود كتلة صلبة تتميز بصدى داخلي منتشر ونقص شديد الصدى الجداري. يمثل هذا المظهر غالباً ورماً ليفياً غدياً سليماً عند هذه المريضة، علماً بأن احتمال الخباثة لا يمكن نفيه بالأمواج فوق الصوتية وأن الخزعة الاستئصالية موصى بها لنفي وجود آفة خبيثة.

على نحو أكبر في الأعمار بين ٤٩ و٦٩ سنة.

الأعراض والعلامات: قد تكشف الحالة بسبب كتلة محسوسة، أو داء باجت في الحلمة، أو مصادفة في أثناء دراسة الخزعات، أو لرؤية كتلة أو تكلسات على صور المسح بتصوير الثدي.

التصنيف النسيجي: صُنف الـ DCIS بحسب الشكل النسيجي في **الأنماط التالية:**

زؤاني comedo، وحليمي papillary، وحليمي مجهري micro papillary، وصلب solid، ومصفوي الشكل cribriform. ولكن وجود هذه الأنماط معاً على نحو مختلط في أكثر من ٣٠-٦٠٪ من الحالات دعا إلى اعتماد تصنيفات أخرى معتمدة على درجة التمايز differentiation grade ووجود النخر أو عدم وجوده؛ لكن لم يتفق على واحد من هذه التصنيفات على نحو واسع لاعتماده في التنبؤ بخطورة تحول الـ DCIS إلى ورم غازٍ، بسبب عدم القدرة حتى الآن على التمييز جينياً بين مراحل الإصابة، أو تفريق أسباب تطور الـ DCIS عن الورم الغازي.



الشكل (٢) ثدي طبيعي مع وجود ورم قنوي لابد غير غازٍ (DCIS) مع توسيع المقطع العرضي للقناة.

المعالجة: تتجاوز نسبة الشفاء ٩٥٪ في مختلف أشكال العلاج الموضعي المطبقة؛ سواء باستخدام الجراحة باستئصال الثدي كاملاً أم باستئصال الكتلة فقط مع العلاج الشعاعي أم بالاستئصال الجزئي وحده، ويبقى القرار في اختيار المعالجة معتمداً على عدة عوامل أهمها: حجم الكتلة وامتدادها، وخطورة النكس الموضعي، واختيار المريضة بعد وضعها في صورة فوائد كل من خيارات المعالجة ومساوئها.

تصل نسبة الشفاء في استئصال الثدي كاملاً إلى ٩٨٪؛ من دون النظر إلى العمر أو حجم الكتلة أو درجة تمايز خلايا الـ DCIS، وهو خيار قابل للتطبيق لكل المريضات المشخصات؛ لكن استطبابه الأهم هو وجود كتلة كبيرة الحجم يصعب استئصالها جزئياً مع المحافظة على حواف حرة للاستئصال ونتيجة تجميلية مقبولة، ومن المهم هنا وجوب اعتماد تصوير الثدي المكبر magnification mammogram لتقدير أبعاد الكتلة؛ إذ إن اعتماد تصوير الثدي ثنائي الأبعاد لا يكفي وحده، ولم يثبت حتى الآن أن المرنان يفضل هذا التصوير أو يوازيه.

ويمكن اعتماد خيار استئصال الكتلة الجزئي مع المعالجة الشعاعية أو من دون معالجة الحالات ذات الحجم المحدود.

أثبتت إضافة المعالجة الشعاعية جدواها في التخفيف من نسب النكس الموضعي بعد الاستئصال الجزئي ولا سيما في المريضات عاليات الخطورة (العمر الأصغر، ووجود أعراض حين التشخيص، وسوء درجة التمايز الخلوي).

وليس من الضروري إجراء خزعة العقدة الحارسة من الإبط في حالات الـ DCIS، إذ لا تتجاوز نسبة وجود نقائل إلى العقد الإبطية ١-٢٪، ويرجح أن يكون في هذه الحالات جزء ورمي غازٍ غير مكتشف (إذ إن DCIS لا يؤدي إلى حدوث نقائل بالتعريف)، ويبقى قرار إجراء خزعة العقدة الحارسة متعلقاً بالخطورة في كل مريضة على حدة شريطة أن تجرى في زمن الجراحة نفسه.

العلاج الهرموني: في ٨٠٪ من حالات الـ DCIS تعبير عن المستقبلات الإستروجينية ER ولاسيما في النمط غير الزؤاني non-comedo. يستخدم العلاج الهرموني لهدفين في الـ DCIS:

أ- إنقاص خطورة النكس الموضعي بعد الاستئصال المحافظ.

ب- منع تطور ورم ثدي جديد في الثدي المقابل.

يخفض استخدام التاموكسيفين (٢٠ملغ فموياً يومياً) نسبة النكس الموضعي بعد استئصال الـ DCIS الجزئي مع

استخدام المعالجة الشعاعية (سواء النكس بورم غازٍ أم داخل خلوي) بمقدار ٤٤٪، كما يخفض نسبة حدوث ورم ثدي أولي في الجهة المقابلة بمقدار ٥٢٪، لكن استخدام التاموكسيفين لم يظهر أي فائدة في تخفيض نسب النكس في سلبية مستقبلات الإستروجين في خلايا الـ DCIS المستأصل.

٣- ورم الثدي الفصيصي اللابد (LCIS):

يكشف مصادفةً في أثناء إجراء خزعة من الثدي لأسباب أخرى لأنه لا يرافق كتلاً مجسوسة سريرياً، وهو أكثر شيوعاً في العرق الأبيض. (تحدث ٨٠٪-٩٠٪ من حالاته في النساء قبل سن الضهى)، يزيد وجوده خطورة حدوث ورم غازٍ على نحو كبير (٨-١١ الخطورة الطبيعية) ولكنه بالمقابل لا يعد آفة قبيل ورمية على طريق التحول إلى ورم غازٍ؛ ويترافق وخطورة تطور ورم قنوي غازٍ في الثدي الموافق أو المقابل.

التدبير: يمكن الاكتفاء بالمراقبة. والجراحة مع حواف حرة ليست إجراءً ضرورياً لأن حالات الورم الفصيصي داخل الخلوي تترافق وآفات متعددة ومنتشرة. يحقق استخدام التاموكسيفين (٢٠ ملغ فموياً مدة ٥ سنوات) انخفاضاً مهماً في نسب حدوث الورم الغازي. يجب أن تستمر المراقبة على نحو لصيق مدة ٢٠ سنة حتى تعود الخطورة إلى الحد الطبيعي.

ليس للمعالجة الشعاعية في علاج الـ LCIS أي شأن. ويبقى خيار الاستئصال الكامل للثديين معاً الحل الأفضل في النساء اللاتي يفضلن تلافي خطورة تطور ورم غازٍ في أحد الثديين.

٤- داء باجت في الثدي:

هو حالة غير شائعة لا تتجاوز نسبة حدوثه ١٪ من خباثات الثدي، وهو بالتعريف حالة ورمية داخل خلوية في بشرة الحلمة، شكل خلاياه مميزة بالتشريح المرضي، نادراً ما يكون ثنائي الجانب، وقد يصيب الرجال في حالات نادرة.

يتظاهر سريرياً بتغيرات أكزيمائية في الحلمة، أو بتسمك أو احمرار وتجرح في الحلمة أو حدوث مفرزات أو انقلاب الحلمة.

قد يحدث داء باجت على نحو معزول في الحلمة أو قد يترافق وحالة DCIS أو حالة ورم ثدي غازٍ.

ومن غير المعروف إن كان داء باجت هو حالة ورمية (داخل خلوية) تبدأ في الحلمة وقد تنتقل إلى بنى أخرى في الثدي؛ أو أنها تبدأ في الثدي وتنتقل إلى الحلمة فيما بعد، ويقوي هذه النظرية الأخيرة انخفاض نسب حدوث داء باجت في الحلمة في الأعوام ١٩٨٨ حتى ٢٠٠٢ بعد تطور وسائل كشف



الشكل (٣) داء باجت في الثدي (آفة بدئية)

أورام الثدي كشفاً مبكراً.

لابد من استقصاء الثدي استقصاء جيداً للتحقق من عدم ترافق داء باجت وأي حالة ورمية أخرى في الثدي، كما لابد من تأكيد ذلك باستخدام المرنان إذا تقرر إجراء جراحة محافظة للثدي.

يوصى حالياً بعدم الاكتفاء بالاستئصال الجراحي، بل باتباعه المعالجة الشعاعية خوفاً من حدوث النكس (الذي يكون ورماً غازياً عادةً)، كما يوصى بأن تشمل الجراحة كامل الحلمة والهالة مع حواف أمان ٢سم على الأقل نحو العمق، ويوصى بإعادة الاستئصال حين وجود حواف مصابة.

● الأورام المخاطية أو الغرائية المخاطية: تكون الخلايا الورمية فيها قليلة الانقسام، تأخذ شكل فصوص مؤلفة من أنابيب ومساحات مخاطية.

● الأورام المخية والأورام الأنبوبية والأورام المصفوية cribriforme المرتشحة: جيدة التمايز والإنذار.

وهناك الأورام الحليمية المرتشحة والغروانية الكيسية والأورام المفترزة apocrine والمفترزة الشبابية.

التصنيف المرحلي لأورام الثدي الخبيثة (TNM system):

١- تصنيف الورم الأولي (primary tumor):

أ- Tx: ورم أولي لا يمكن تقييمه.

ب- T0: لا دليل على وجود الورم الأولي.

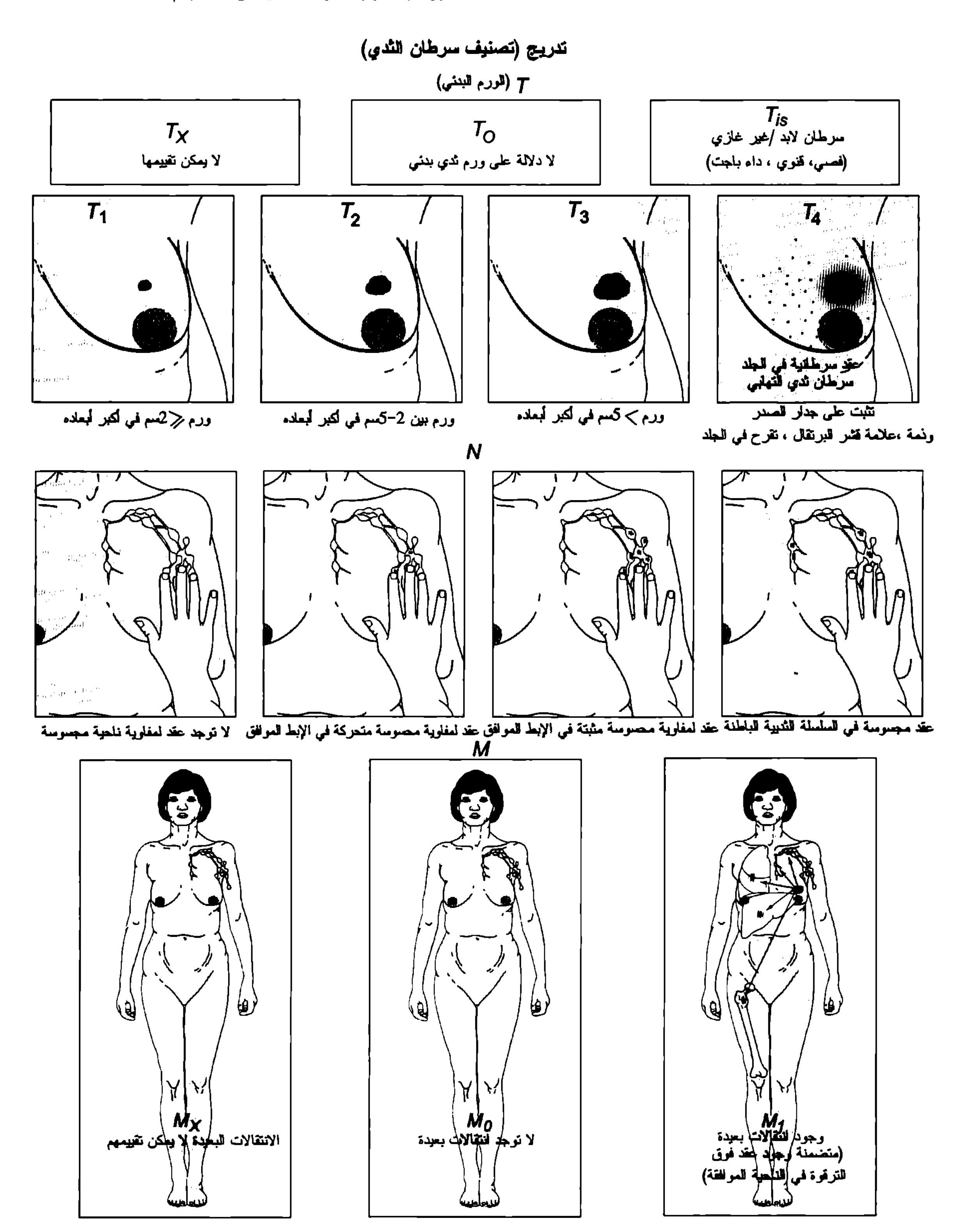
ج- Tis: ورم لابد (LCIS ،DCIS)، أو داء باجت في الحلمة من دون وجود غزو.

د- T1: ورم أصغر أو يساوي ٢سم في أكبر أبعاده.

هـ- T2: ورم أكبر من ٢سم وأصغر أو يساوي ٥سم في أكبر أبعاده.

و- T3: ورم أكبر من ٥سم في أكبر أبعاده.

ز- T4: ورم يجتاح جدار الصدر أو الجلد أو كليهما بشكل غزو مباشر بغض النظر عن الحجم.



الشكل (٤) تصنيف أورام الثدي استناداً إلى الخصائص السريرية (AJCC ١٩٨٨).

٢- تصنيف العقد الناحية N (regional nodes):

أ- Nx: لا يمكن تقييم حالة العقد.

ب- N0: لا دليل على وجود إصابة في العقد.

ج- N1: نقائل إلى عقد (أو عقدة واحدة) إبطية موافقة متحركة.

د- N2: نقائل إلى عقد (أو عقدة واحدة) إبطية موافقة مثبتة، أو وجود دليل سريري (غير نسيجي) على إصابة في عقد الثدي الباطنية الموافقة من دون دليل سريري على إصابة عقدية إبطية.

هـ- N3: إصابة العقد تحت الترقوة الموافقة (مع إصابة العقد الإبطية) أو من دون ذلك؛ أو وجود دليل سريري (غير نسيجي) على إصابة عقد الثدي الباطنية الموافقة مع وجود دليل سريري على إصابة عقدية إبطية؛ أو إصابة العقد فوق الترقوة الموافقة.

٣- تصنيف النقائل البعيدة M (distant metastasis):

Mx: لا يمكن تقييم النقائل البعيدة.

M0: لا وجود للنقائل البعيدة.

M1: وجود نقائل بعيدة.

مجموعات التصنيف المرحلي بحسب AJCC: (الجدول ١).

ورم الثدي في مراحله الباكرة (IA -IIIA):

تتطلب معالجته استخدام مقاربات متنوعة تتضمن الجراحة، والعلاج الكيميائي والهرموني والشعاعي المتمم (المساند).

١- المعالجة الجراحية: تتضمن خيارات الاستئصال الكامل مع إعادة التصنيع، أو الاستئصال الجذري المعدل، أو الاستئصال المحافظ متبوعاً بالعلاج الشعاعي. لابد من التقييم الجراحي للإبط في كل هذه الخيارات لتحديد المرحلة بدقة ولتقرير نوع العلاج المتمم المطلوب. لا تختلف نسب البقيا على نحو واضح بين الخيارات الجراحية المذكورة، ويوضع القرار في الاختيار بحسب موضع الكتلة وحجمها وموجودات صور الثدي وحجم الثدي.

مضادات الاستطباب المطلقة لإجراء الاستئصال المحافظ هي وجود كتلتين منفصلتين أو أكثر في ربعين مختلفين من الثدي، أو وجود تكلسات دقيقة منتشرة في الثدي، أو وجود الحمل، أو تشعيع سابق يشمل الثدي (أو ساحة مانتل). ومن مضادات الاستطباب النسبية وجود قصة لمرض كولاجيني وعائي، أو شكل الثدي الكبير المتدلي وذلك خوفاً من زيادة مضاعفات المعالجة الشعاعية.

يغني إجراء خزعة العقدة الحارسة في زمن الاستئصال

Stage 0	M0 ،N0 ،Tis
Stage I	M0 ،N0 ،T1
Stage IIA	T0 ،N1 ،M0
	T1 ،N1 ،M0
	T2 ،N0 ،M0
Stage IIB	T2 ،N1 ،M0
	T3 ،N0 ،M0
Stage IIIA	T0 ،N2 ،M0
	T1 ،N2 ،M0
	T2 ،N2 ،M0
	T3 ،N1 ،M0
	T3 ،N2 ،M0
Stage IIIB	T4 ،N0 ،M0
	T4 ،N1 ،M0
	T4 ،N2 ،M0
Stage IIIC	Any T ،N3 ،M0
Stage IV	Any T،Any N ،M1

الجدول (١) مجموعات التصنيف المرحلي بحسب AJCC

الجراحي نفسه (في سلبيتها) عن تجريف العقد الإبطية تجريفاً واسعاً توفيراً للمضاعفات المزعجة المرافقة.

٢- المعالجة الشعاعية: هي العلاج الموصى به دائماً في حالات استئصال الثدي استئصالاً محافظاً؛ لا يوصى بتشعيع الإبط في الحالات التي لا يوجد فيها إصابة في العقد الإبطية، في حين يوصى بالتشعيع في حال الإيجابية (ولاسيما حين وجود أربع عقد أو أكثر مصابة في الإبط) وكذلك حين وجود كتلة كبيرة مستأصلة (≤ ٥سم)، أو وجود حواف مصابة بعد الاستئصال، أو وجود ارتشاح خارج

المحفظة في العقد اللمفية المصابة).

ومن المهم التأكيد على عدم إشراك العلاج الشعاعي والمعالجة الكيميائية بالانتراسكلينات، وتأجيل المعالجة الشعاعية دائماً إلى ما بعد العلاج الكيميائي المتمم حين استطبابه ولكن ضمن الـ ٦ أشهر الأولى بعد الاستئصال.

٣- المعالجة الجهازية المتممة: تهدف إلى قتل نمو النقائل البعيدة المجهرية أو كبحها خوفاً من حدوث النكس البعيد، ويتم تقرير استطباب المعالجة الجهازية المتممة اعتماداً على **عدة عوامل** أهمها: إصابة العقد اللمفية، وحجم الكتلة المصابة، وحالة المستقبلات الهرمونية للورم.

أ- المعالجة الهرمونية المتممة: تهدف إلى حصر مستقبلات الإستروجين التي تعمل عند تفعيلها على زيادة التكاثر الخلوي، مما يؤدي إلى توقف عملية التكاثر والذهاب بالخلية إلى الموت الخلوي. تستطب هذه المعالجة في الحالات التي يكون فيها زيادة تعبير عن المستقبلات الهرمونية (الإستروجينية أساساً أو البروجيسترونية أو كلتيهما) بغض النظر عن العمر أو الضهى أو حجم الكتلة أوإصابة العقد، أو استطباب المعالجة الكيميائية المتممة. هناك عدة أدوية تستخدم في هذا السياق أهمها التاموكسيفين ومثبطات إنزيم الأروماتاز aromatase inhibitors كما أن هناك عدة برامج (بروتوكولات) مستخدمة مختلفة سواء من حيث مدة الإعطاء أم من حيث مشاركة أكثر من دواء هرموني بالتناوب، ومازال الشكل الأكثر شيوعاً لاستخدام العلاج الهرموني المتمم في النساء قبل سن الضهى هو استخدام جرعة ٢٠ملغ فموية من التاموكسيفين يومياً مدة ٥ سنوات. في حين تختلف الآراء حول العلاج الهرموني المتمم للنساء بعد حصول الضهى؛ إذ يمكن الاكتفاء بالبروتوكول السابق نفسه (٥ سنوات تاموكسيفين)، أو أن يستبدل به ٥ سنوات من مثبطات خميرة الأروماتاز (AI)، أو استخدام أسلوب التتابع (٥ سنوات تاموكسيفين + ٥ سنوات AI)، أو أسلوب التبديل switching باستخدام ٢ إلى ٣ سنوات تاموكسيفين + ٢ إلى ٣ سنوات AI (بمجموع ٥ سنوات متواصلة).

ب- العلاج الكيميائي المتمم: يخفض نسب النكس على نحو عام في سلبية العقد أو إيجابيتها وفي سلبية المستقبلات الهرمونية أو إيجابيتها وفي كل الأعمار حتى الـ ٧٠ سنة (إذ يعتقد مبدئياً بعدم وجود فائدة كبرى من العلاج المتمم في الأعمار الأكبر)، ولكن مع فائدة أكبر في تخفيض نسب النكس في سلبية مستقبلات الإستروجين وعند صغيرات السن. يستخدم العلاج الكيميائي المتمم منوالياً حين وجود كتلة > ١سم، في حين يختلف الباحثون حول إعطاء العلاج الكيميائي للكتل بين ٠,٥ و١سم حين وجود عوامل سلبية أخرى كصغر العمر أو سلبية المستقبلات الهرمونية. كما تعد إصابة العقد اللمفية استطباباً لاستخدام العلاج الكيميائي المتمم منوالياً. أجري العديد من الدراسات على بروتوكولات مختلفة من العلاج الكيميائي المتمم، فقد وجد أن إعطاء ٤-٦ جرعات من العلاج الكيميائي (٣-٦ أشهر) كافية للحصول على الفائدة الكاملة من هذا العلاج، كما وجد أن المشاركات التي تحتوي على الانتراسكلينات هي الأفضل فائدةً (وهي موجودة ضمن معظم البروتوكولات المطبقة عالمياً)؛ كما وجد فائدة إضافية لإشراك الانتراسكلينات anthracyclines مع التاكسينات taxanes في العلاج الكيميائي المتمم حين إصابة العقد اللمفية. ومن الجدير بالذكر أن الأبحاث جارية على نحو مستمر حول نوعية المشاركات الدوائية المستخدمة في العلاج الكيميائي المتمم للوصول إلى وضع خطة علاجية خاصة بكل مريضة على حدة بناءً على التعبيرات الجينية المختلفة لكل حالة. يبدأ بالعلاج الكيميائي المتمم بعد ٢-٦ أسابيع من إجراء الجراحة، وتؤجل المعالجة الشعاعية حين استطبابها إلى ما بعد العلاج الكيميائي (بحيث لا يتجاوز التأخر في العلاج الشعاعي الـ ٦ أشهر من زمن الجراحة).

ورم الثدي المتقدم موضعياً (والالتهابي):

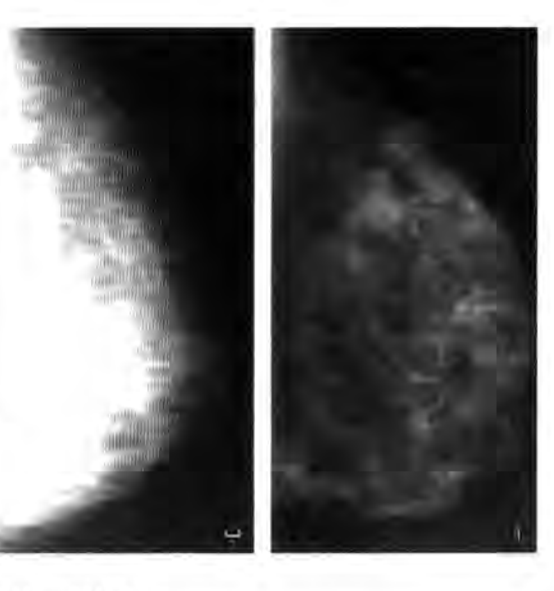
يؤلف نحو ٢-٥٪ من أورام الثدي في الولايات المتحدة الأمريكية، تشمل هذه الحالات الخاصة (المتقدمة موضعياً) **الاحتمالات التالية لمرحلة المرض:**

١- ورم الثدي القابل للاستئصال الجراحي T3N1 (متقدم موضعياً).

٢- ورم الثدي غير القابل للاستئصال الجراحي T4 أو N2-3 (متقدم موضعياً).

٣- ورم الثدي الالتهابي T4d N0-3.

يعد ورم الثدي الالتهابي أكثر أشكال ورم الثدي المتقدم موضعياً هجوميةً وخطورة، يتظاهر باحمرار ووذمة على جلد الثدي (علامة قشر البرتقال) من دون أن ترافقه كتلة مجسوسة، والعادة أن يعالج خطأً على أنه حالة التهابية باستخدام المضادات الحيوية، مما يؤخر العلاج المناسب إلى أن يبدأ التطور السريع للمرض بحدوث صمات في التصريف اللمفي للجلد مما يؤدي إلى الوذمة المعروفة. من المهم التأكيد أن تشخيص هذه الحالة (T4D) هو تشخيص سريري ولا يكفي وجود الصمات اللمفاوية لوضع التشخيص من دون




الشكل (٥) سرطان الثدي مرحلة (T4) IIIB
أ- عند سيدة عمرها ٣٥عاماً لديها صورة ثدي طبيعية وبعد ٧ أشهر تطور لديها تسمك وحمامى في جلد الثدي. وأظهر تصوير الثدي حينئذ زيادة وكثافة معممة مع تسمك في جلد الثدي وهي من سمات سرطان الثدي الالتهابي.
ب و ج- أكدت الخزعة تشخيص سرطان الثدي الالتهابي يظهر السهم تورد حمامي (علامة قشر البرتقال) دليل على الحالة الالتهابية.

وجود التظاهرات الجلدية (الاحمرار)، إذ قد تجرى الخزعة الجلدية لتأكيد التوجه السريري نحو ورم ثدي التهابي. يتزايد في ورم الثدي الالتهابي التعبير عن مستقبلات الـ Her-2، كما تنخفض عموماً نسبة التعبير عن المستقبلات الهرمونية، وتزداد درجة grade سوء التمايز الخلوي.

تعتمد المعالجة في ورم الثدي المتقدم موضعياً على العلاج الكيميائي قبل الجراحة للسماح بالحصول على حواف حرة للاستئصال ولتحسين فرص الشفاء بتقليل النكس البعيد، وهناك عدة برتوكولات معتمدة في هذا السياق ضمن المبادئ المتبقية في تطبيق العلاج الكيميائي المتمم للمراحل المبكرة؛ كما يزيد استخدام العلاج الشعاعي المتمم من فرص الشفاء بتخفيض نسب النكس الموضعي، ويمكن استخدامه كذلك في الحالات غير القابلة للاستئصال لتحقيق درجة من التحكم الموضعي بالورم لتحسين الأعراض ونوعية الحياة.

ورم الثدي الانتقالي:

تحدث النقائل سواء بانتشار الخلايا الورمية الدموي أم اللمفاوي أو بالانتشار المباشر عبر جدار الصدر. أكثر أماكن الانتقال شيوعاً العظام والرئة والكبد وجدار الصدر والدماغ.

تشيع النقائل العظمية على نحو أكبر حين إيجابية المستقبلات الهرمونية وتعد الموضع الأول لحدوث النقائل؛ في حين يكون المكان الأكثر شيوعاً للنقائل هو الأحشاء حين سلبية المستقبلات الهرمونية أو زيادة التعبير عن مستقبلات الـ Her-2؛ كما ترتفع في أورام الثدي الفصيصية نسب النقائل إلى المصليات (الجنب والصفاق) أكثر من أورام الثدي القنوية.

لا يكون هدف العلاج في الحالات الانتقالية (أو الناكسة بورم انتقالي) هو الشفاء؛ بل يكون الهدف إطالة البقيا وتقليل المضاعفات والأعراض الناتجة من النقائل وتخفيضها.

يعتمد تقرير العلاج في ورم الثدي المتقدم موضعياً أو الباكر على صفات الورم من حيث حالة المستقبلات الهرمونية ومستقبلات الـ Her-2؛ وعلى الأعراض والفترة الخالية من المرض (حين يكون ورماً ناكساً)؛ كما يعتمد على العلاجات السابقة التي تلقتها المريضة.

يفضل البدء بالمعالجة الهرمونية حين عدم الحاجة إلى استجابة سريعة (نقائل غير حشوية وغير عرضية أو مهددة للحياة مباشرة)، في حين يعد وجود النقائل (أو النكس) استطباباً للبدء بالمعالجة الكيميائية حين سلبية المستقبلات الهرمونية أو وجود أعراض مهددة للحياة أو شديدة الإزعاج للمريضة.

تقدم المعالجة الكيميائية على استخدام المشاركات الدوائية أو استخدام عامل وحيد (حين عدم تحمل المشاركات الدوائية أو استنفاد الخطوط العلاجية ضمن العلاج السابق)، كما يعد عدم الاستجابة للمعالجة الهرمونية استطباباً للبدء بالعلاج الكيميائي المناسب.

تستخدم الأدوية التي تستهدف مستقبلات الـ Her-2

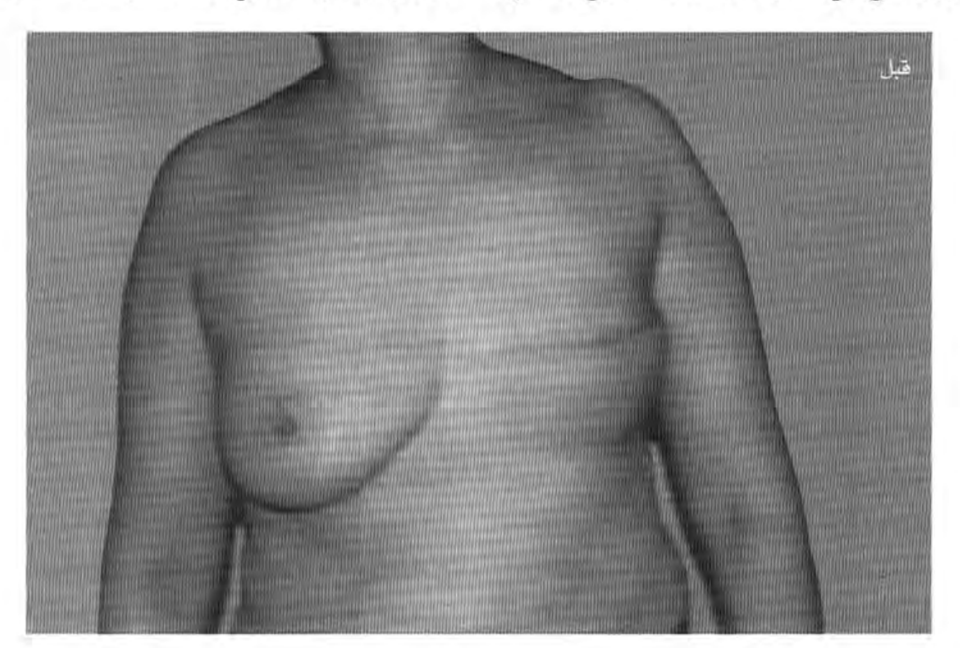
بالمشاركة مع المعالجة الكيميائية حين إيجابية التعبير عن هذه المستقبلات.

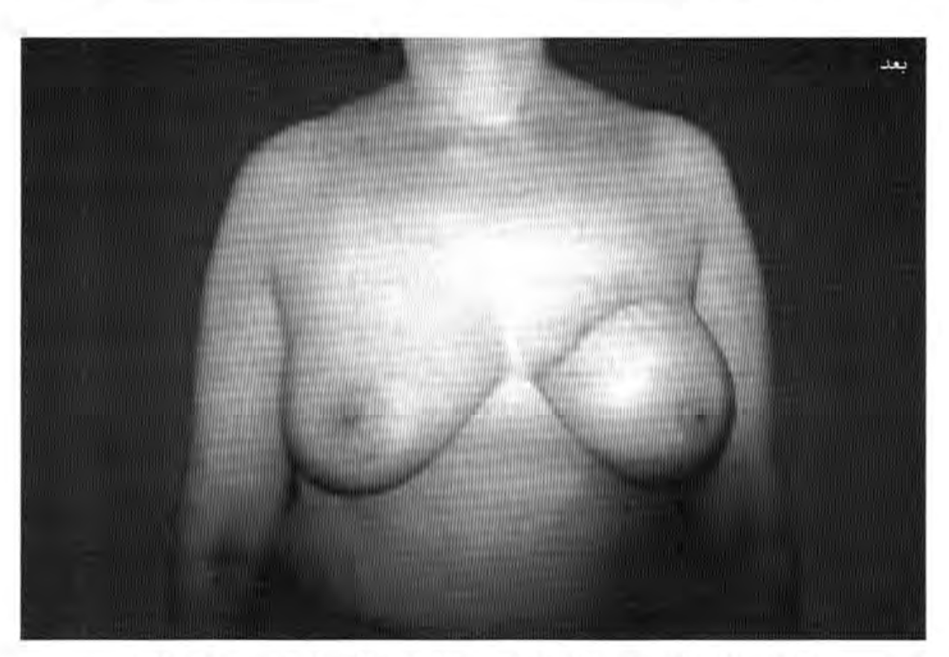
تستخدم المعالجة الشعاعية أو الجراحية معالجةً عرضية تهدف إلى تحسين الأعراض الناتجة من النقائل أو منع حدوث مضاعفات خطرة لهذه النقائل.

إعادة تصنيع الثدي الباكر والمتأخر:

سمح تطور تقنيات استئصال الثدي (الجذري أو الجذري المعدل أو المحافظ) - مع تطور الجراحة التصنيعية على نحو عام - بتطور واضح في تقنيات إعادة تصنيع الثدي وخياراته بهدف المحافظة على نتيجة تجميلية جيدة تسمح للسيدة بمتابعة حياتها على نحو طبيعي من دون التأثير النفسي السيئ الذي يولده غياب أحد الثديين أو كليهما.

لا يوجد أي مضاد استطباب لإعادة تصنيع الثدي المستأصل سوى مضادات الاستطباب العامة للجراحة، وينصح بإجراء إعادة التصنيع لكل السيدات بغض النظر عن عمرهن أو استطباب المعالجة المتممة لديهن، إذ لم يثبت حتى الآن أي تأثير سيئ لإعادة تصنيع الثدي (باستخدام أكياس محلول ملحي تحت الطبقة العضلية لجدار الصدر)





الشكل (٦) إعادة تصنيع الثدي الأيسر بقطعة من العضلة المستقيمة البطنية

سواء في نسب النكس الموضعي أم سهولة الكشف المبكر عنه في حال حدوثه. والجدير بالذكر هنا أن تقنية استخدام أكياس السيلكون لم تتوافر للتطبيق إلا منذ ١٩٩٢ وهي قيد الدراسة باستمرار، إذ لوحظ تأثرها حين استخدام المعالجة الشعاعية بعد زرعها، ولذلك ينصح بعدم استخدامها في هذه الحالات. في حين يكون تحمل شريحة ترام TRAM flap ممتازاً حين إجراء التشعيع المتمم من دون عواقب تجميلية سيئة.

من الخيارات التجميلية التي قد تحتاج السيدة إلى إجرائها تصغير الثدي المقابل للمحافظة على التناسق الحجمي، وكذلك تصنيع الهالة والحلمة (وهو إجراء مستقل عن إعادة التصنيع) بهدف الوصول إلى نتائج مشابهة للبناء الطبيعي إلى حد مطابق تقريباً.

يفضل استخدام التصنيع الباكر (الآني) على التصنيع المتأخر حرصاً على عدم تعريض المريضة لإجراءين جراحيين، لكن بشرط عدم تأخير المعالجة المتممة؛ وانتقاء تقنية إعادة التصنيع المناسبة حين وجود استطباب التشعيع المتمم.

المعالجة الشعاعية لأورام الثدي وعقابيلها:

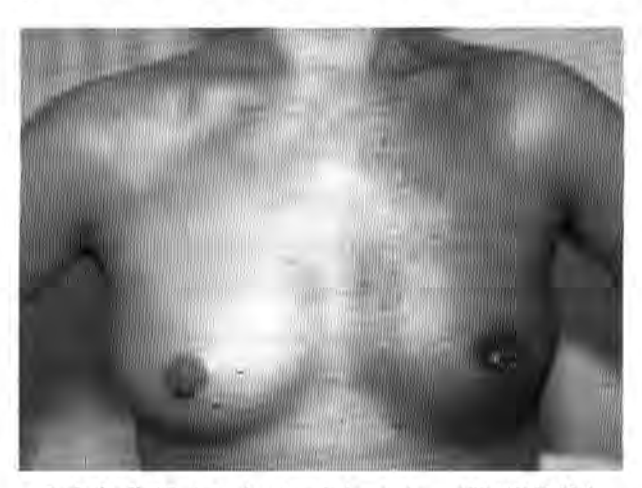
الاستطباب: استخدام المعالجة الشعاعية المتممة بعد الاستئصال المحافظ في المراحل الباكرة من أورام الثدي (II, Stage I) هو الإجراء المعياري الذي يجب تطبيقه، فهو يخفض نسبة النكس الموضعي كثيراً (من ٢٧٪-٧٠٪)، ولم يعرف حتى الآن تأثير ذلك في البقيا الكلية للمريضات.

لا ينصح أبداً باستخدام المعالجة الشعاعية المتممة للإبط في سلبية العقد نسيجياً من الإصابة؛ ولكنها إلزامية في إصابة أربع عقد ناحية أو أكثر، وتشعيع جدار الصدر إلزامي أيضاً حين وجود حواف استئصال جراحي مصابة، وحين يكون حجم الكتلة الورمية ٥ سم أو أكبر، ولا يعد العلاج الكيميائي المتمم بديلاً كافياً من العلاج الشعاعي المتمم حين استطبابه.

التقنية: تراوح المقادير الشعاعية المعطاة عالمياً بين ٤٥٠٠ و٥٠٠٠ سنتيغراي؛ مقسمة على ١٨٠ إلى ٢٠٠ سنتيغراي يومياً مدة ٥-٦ أسابيع، وهناك اختلاف حول الجرعة الشعاعية الإضافية المركزة لسرير الورم والتي تطبق في نهاية المعالجة الشعاعية المقررة.

ينصح بتطبيق العلاج الشعاعي المتمم بعد إتمام المعالجة الكيميائية المتممة في أثناء الأشهر الستة الأولى من زمن الجراحة الأولية.

التأثيرات الجانبية والعقابيل: تتفاوت التأثيرات الجانبية للمعالجة الشعاعية لجدار الصدر والإبط من تأثيرات بسيطة كاحمرار الجلد المعرض للأشعة أو حدوث شواش حس بسيط فيه إلى تأثيرات أكثر أهمية كالحروق الجلدية وعقابيلها التي قد تكون مشوهة (انكماش الجلد وتغير لونه) والوذمة اللمفاوية (ولاسيما حين تجريف جائر لمستويات العقد الإبطية) وهي مضاعفة مزعجة جداً للمريضة مما يستدعي الانتباه والتشديد على المريضة بعدم إجهاد الذراع الموافق خوفاً من زيادة نسب حدوثه وشدته؛ وقد تصل التأثيرات الجانبية للتشعيع إلى حالات خطرة أو مهددة للحياة كالتهاب الرئة الشعاعي (الذي قد يكون حاداً)، أو التهاب عضلة القلب وما قد يرافقه من التهاب شعاعي في التأمور قد يترافق مع انصباب؛ إلى قصور العضلة القلبية وانخفاض الضخ القلبي ejection fraction.



(الشكل٧) ارتكاس جلدي حاد (حمامى) بعد استكمال المعالجة الإشعاعية تلتئم الحمامى الجلدية الحادة والتوسف الجاف في غضون أسبوعين إلى ثلاثة أسابيع.



الشكل (٨) وذمة ذراع كبيرة بعد استئصال ثدي جذري عند سيدة بعمر ٦٤عاماً

وتبقى الخطورة الأهم هي حدوث الأورام الثانوية ولاسيما اللمفومات ضمن ساحة التشعيع، وكذلك زيادة خطورة حدوث أورام الرئة وغيرها.

المعالجة الكيميائية لأورام الثدي:

١- المعالجة الكيميائية المتممة: يعتمد استطباب تطبيق المعالجة الكيميائية المتممة على عدة عوامل تنبئ بإنذار الورم (حجم الورم، وحالة المستقبلات الهرمونية ومستقبلات الـ Her2، وحالة العقد، وعمر المريضة).

يفضل إضافة التاكسينات إلى المعالجة المتممة حين إيجابية الإصابة العقدية، أو سلبية المستقبلات الهرمونية، أو صغر عمر المريضة، إذ يمكن استخدام بروتوكولات تحتوي على الانتراسكلينات مع التاكسينات taxenes أو الانتراسكلينات مع الـ TXL أسبوعياً.

تضاف الأدوية الموجهة لمستقبلات الـ Her2 في إيجابية المستقبلات ضمن المعالجة المتممة (trastuzumab لمدة سنة)، بعد التأكد من زيادة التعبير بالطرق المناسبة (التلوينات المناعية).

٢- المعالجة الكيميائية للأورام الانتقالية والناكسة: هناك طيف واسع من الأدوية والمشاركات الدوائية التي يمكن استخدامها في هذا السياق، كما يمكن تكرار بروتوكول العلاج المتمم نفسه (الانتراسكلينات مع التاكسينات أو من دونها) حين مرور أكثر من سنة على استخدامه الأول.

تفضل التاكسينات خطاً أولاً علاجياً على باقي الأدوية؛ إذ إنها تعطي أفضل النتائج من حيث التأثير في إطالة البقيا.

من الأدوية التي يمكن استخدامها سواء وحدها أم ضمن مشاركات دوائية معينة: الجميسيتابين، الكابسيتابين، الفينوريلبين، وغيرها، ولم يلاحظ اختلاف كبير بين نتائج العلاج باستخدامها.

كما يستطب اللاباتينيب lapatinib (وهو علاج موجه ضد مستقبلات الـ Her-2) خطاً ثانياً من العلاج الموجه بعد فشل المعالجة بالتراستوزوماب trastuzumab، ومن الاستخدامات الشائعة لهذا الدواء مشاركته مع الكابسيتابين capecitabine في حالات الانتقالات الدماغية وذلك لتجاوزه الحاجز الوعائي السحائي.

المعالجة الهرمونية لأورام الثدي:

١- نوقش موضوع المعالجة الهرمونية المتممة لأورام الثدي على نحو مفصل في فقرة ورم الثدي في مراحله الباكرة، وتبقى إضافة إمكان استخدام الضهي الدوائي باستخدام مشابهات الـ LH-RH (بدلاً من الضهي الجراحي باستئصال المبيضين أو الشعاعي باستخدام جرعة شعاعية مثبطة لنشاطهما)، ويعد استخدام الضهي الطبي داعماً للعلاج الهرموني في كل استطباباته، إذ يقلل من احتمال النكس لدى المريضات عاليات الخطورة عند استخدام المعالجة بالتاموكسيفين (كما يمكن استخدام حاصرات إنزيم الأروماتاز بعد إجراء الضهي).

ولابد من الإشارة إلى التأثيرات الجانبية المهمة التي قد تصاحب استخدام دواء التاموكسيفين كزيادة التأهب لحدوث الخثارات الوريدية العميقة، وتسمك بطانة الرحم وتشكل الكيسات المبيضية، واحتمال تطور ورم الرحم (١٪)؛ ومن الأدوية البديلة حين ظهور التأثيرات الجانبية للتاموكسيفين دواء التوريميفين toremifene.

٢- يمكن استخدام المعالجة الهرمونية في حالات الأورام الناكسة والانتقالية، ولاسيما في الانتقالات العظمية المعزولة أو الانتقالات غير العرضية أو المهددة للحياة.

يمكن استخدام التاموكسيفين في هذا السياق كما يمكن استخدام حاصرات إنزيم الأروماتاز خطاً علاجياً هرمونياً أولياً أو ثانياً؛ واستخدام الفازلوديكس fulvestrant (Faslodex) خطاً علاجياً ثانياً أو ثالثاً.

ورم الثدي والحمل:

تشير الإحصاءات العالمية الحديثة إلى وجود ما يقارب حالة ورم ثدي لكل ٢٠٠٠ حالة حمل.

وتشخيص ورم الثدي في أثناء الحمل صعب لوجود وذمة الثدي بسبب الحمل، لذلك تشخص ٥٠- ٨٠٪ من الحالات في مرحلة الانتقال إلى العقد الناحية، يضاف إلى ذلك تأخر التشخيص بسبب الخوف من إجراء الفحوص الشعاعية المكملة ولا سيما تصوير الثدي الذي يمكن الاستعاضة عنه تقريباً بالصدى، ويجب عدم التردد بإجراء خزعة بالإبرة الدقيقة لتأكيد التشخيص. بالمقابل ومن المستحسن عدم إجراء التصوير المقطعي المحوسب والومضان العظمي تجنباً من الإشعاع الزائد الناجم عنهما.

إحصائياً تكون هذه الإصابة متقدمة نسيجياً (درجة ثالثة في التصنيف النسيجي)؛ وغالباً ما تكون المستقبلات الهرمونية سلبية ويكون الإنذار على نحو عام سيئاً، والبقيا بعد خمس سنوات تراوح بين ١٠-٤٠٪، ويكون الإنذار أسوأ في النساء الشابات وحين اكتشاف الإصابة في الثلث الثالث من الحمل.

الخطة العلاجية:

١- المعالجة الجراحية: ممكنة دائماً والتخدير العام ممكن في كل مراحل الحمل.

٢- المعالجة الشعاعية: غير منصوح بها خوفاً من خطر انتشار الأشعة وحدوث السمية الجينية التي يمكن أن تظهر قبل إعطاء عشرة سنتيغراي من الأشعة.

٣- المعالجة الكيميائية: للمعالجة الكيميائية تأثير ماسخ في الثلث الأول من الحمل ولاسيما بدواء الفلورويوراسيل والميتوتريكسات، أما السيكلوفوسفاميد والإنتراسيكلين - وهما الدوءان الأكثر استعمالاً في ورم الثدي - فإن الدراسات العالمية لم تؤكد وجود مستقلباتهما في السائل الأمنيوسي (مرور بسيط)، وليس هناك مضاد استطباب لاستعمالهما في الثلثين الثاني والثالث من الحمل.

وحين تكون الإصابة في نهاية الحمل يكون العلاج جراحياً تتبعه معالجة كيميائية وشعاعية بعد الولادة، ويكفي العلاج الجراحي في الإصابات الموضعة وذات الإنذار الجيد (ورم داخل خلوي أو ورم مع ارتشاح مجهري من دون إصابة ناحية).

إنهاء الحمل ضروري جداً حين حدوث الإصابة في الثلث الأول من الحمل وحين تكون متطورة مع ارتشاح للعقد الناحية، ويتبع ذلك بالمعالجة الجراحية والكيميائية والشعاعية.

وإذا حدثت الإصابة في الثلث الثاني أو الثالث من الحمل وكانت الجراحة غير كافية والمريضة ترغب في المحافظة على الطفل فمن الممكن البدء بالعلاج الكيميائي بالأدوية غير السامة للجنين مع محاولة إعطاء جرعات قليلة وإجراء الولادة حينما يكون ذلك ممكناً.

ورم الثدي عند الرجال:

هو إصابة نادرة يمثل ١-٥٪ من أورام الثدي ويراوح معدل عمر الإصابة بين ٥٩ و٦٤ عاماً.

عوامل الخطورة:

١- زيادة الإستروجين في الدم وقد تكون داخلية المنشأ ناجمة عن إصابة كبدية أو خلل وظيفي في الخصيتين، أو خارجية المنشأ ولاسيما في علاج ورم الموثة، بيد أن هذه الزيادة لم تؤكد حتمية الإصابة بورم الثدي.

٢- زياد نسبة البرولاكتين في الدم: تزيد خطورة حدوث ورم الثدي في الرجال، وهو غير مؤكد أيضاً.

٣- متلازمة كلاينفلتر: التي تزيد نسب الإصابة بـ ٢٠-٦٠ مثلاً عن الرجال الطبيعيين.

٤- الحقول الكهرمغنطيسية والإشعاعات المؤينة التي تزيد من خطر الإصابة.

٥- الإصابة العائلية ووجود الاختلال الجيني (BRCA/P53).

سريرياً: نز معزول من الثدي وهو غالباً دموي وقد يكون مصلياً، أو جس كتلة منعزلة قاسية غير مؤلمة؛ غير محددة؛ مركزية؛ وغالباً ما تكون غير متحركة ملتصقة بالعضلة الصدرية، وقد يكون هناك شد أو ألم في الحلمة، وقد يتظاهر ورم الثدي عند الرجال بالتهاب متقرح في الحلمة.

ظهور العقد الإبطية الموافقة يكون باكراً والانتقالات العظمية هي أول الانتقالات تليها الانتقالات الرئوية ثم الكبدية والدماغية.

التشخيص: تصوير الثدي صعب لصغر حجم الثدي وقد تشاهد كثافة نجمية مع امتدادات تغصنية وتكلسات صغيرة قليلة العدد غير منتظمة مشتركة في ثلث الحالات وثخن في البطانة الجلدية الموافقة للكتلة مع شد الحلمة.

التصوير بالأمواج فوق الصوتية يكمل التشخيص ويُظهر جوبة lacuna ناقصة الصدى يرافقها شكل مخروطي أو ثخن جلدي، ويستطب هنا إجراء الخزعة بالإبرة أو خزعة مفتوحة حين سلبية التشخيص بالإبرة.

نسيجياً: مشابهة للإصابة عند المرأة ماعدا الندرة النادرة لوجود كارسينوما فصيصية، وذلك لأن أثداء الرجال لا تحتوي على فصوص؛ المستقبلات الهرمونية الإستروجينية غالباً إيجابية (٨٥٪ من الحالات).

العوامل الإنذارية: العمر المتقدم حين الإصابة عامل إنذار سيئ ولكنه غير مؤكد، في حين يعد كبر حجم الورم والارتشاح والتقرح الجلدي عوامل إنذار سيئ مؤكد.

وللنمط النسيجي شأن في الإنذار؛ إذ تمثل الأورام الغدية القنوية المرتشحة الأورام الأسوأ إنذاراً، في حين تمثل الأورام داخل القنوية والحليمية الأورام الأفضل إنذاراً.

أما الإصابات العقدية الناحية فإن وجود عقد مجسوسة يترافق ونسبة عالية من النكس، وعدم وجود عقد مصابة يرفع احتمال البقيا لخمس سنوات حتى ٩٠٪، تصبح البقيا لخمس سنوات ٧٥٪ حين وجود أقل من ٣ عقد مصابة وتنخفض إلى ٥٥٪ حين وجود أكثر من ٤ عقد مصابة.

تبقى الإشارة إلى العوامل الإنذارية النسيجية مثل عدد الانقسامات والتي تمثل المرحلة M من الدارة الخلوية، وزيادتها تزيد من سوء الإنذار وكذلك عدد الخلايا في المرحلة S.

الجراحة: تتضمن عملية الاستئصال بطريقة «**باتي**» أما الاستئصال الربعي فنادراً ما يستطلب نظراً لصغر حجم الثدي.

المعالجة الشعاعية: متممة للعلاج الجراحي في كل الحالات ماعدا وجود انتقالات حين التشخيص.

المعالجة الهرمونية: يستعمل التاموكسيفين حين تكون المستقبلات إيجابية وكذلك مثبطات إنزيم الأروماتاز في الانتقالات ولاسيما العظمية.

المعالجة الكيميائية: تستعمل البروتوكولات المستعملة في معالجة ورم الثدي عند النساء نفسها.

أورام اللحمة المتوسطة في الثدي:

تتميز من ساركومة «فيللود» بغياب المنشأ البشري، وهي ساركومات تمثل ١٪ من أورام الثدي والأكثر وجوداً منها هي «الغرن الليفي النسيجي»، أما الساركومات الوعائية فنادرة.



الشكل (٩) الساركومة الوعائية الدموية

تتوضع غالباً في الربع العلوي الوحشي، وترى إصابات ثنائية الجانب في ٤٪ فقط ولاسيما في الساركومة الوعائية. يكون حجم الورم كبيراً حين اكتشاف المرض؛ قوامه قاسٍ؛ غير مؤلم ومحدد. أما الساركومات الوعائية الدموية فتكون الكتلة فيها رخوة وغير محددة؛ تطورها سريع، وقد تشاهد كدمات تلقائية على محيط الآفة.

العلاج الأساسي هو استئصال الثدي كاملاً من دون تجريف العقد، وقد يكون للمعالجة الشعاعية بعد العمل الجراحي شأن أساسي في بعض الحالات، أما المعالجة الكيميائية المساعدة فلها شأن في البقيا من دون نكس ولكنها لا تؤثر في البقيا على نحو عام.

اللمفومات الأولية في الثدي:

تشمل اللمفومات المنعزلة في الثدي مع إصابات عقدية أو من دونها وهي نادرة، تبلغ نسبتها بين ٤٠, ٠٪ و٥٣, ٠٪ من أورام الثدي و٧, ٠ ٪ من اللمفومات. قد تظهر في أي عمر ولاسيما في أثناء الحمل أو الإرضاع ولاسيما لمفومة بوركيت التي غالباً ما تكون في الثديين وانذارها سيئ. وكذلك قد تحدث بعمر ٥٠-٦٠ عاماً (٨٥٪ من الحالات) وإنذارها مقبول. سريرياً تكون بشكل كتلة متعددة العقد، وشعاعياً غالباً ما يكون لها منظر كتلة سليمة مع حدود واضحة وكثافة



الشكل (١٠) ساركومة ليفية كبيرة الحجم في الثدي ومتطورة مع علامات التهابية واضحة

متجانسة (كيسات الثدي، أو الورم الغدي الليفي adenofibroma) وفي بعض الأحيان منظر كتلة عقدية ذات حدود مع ثخن جلدي.

١- لمفومة هودجكن نادراً ما تكون أولية في الثدي وتكون نسيجياً من النوع المصلب العقيدي دائماً.

٢- اللمفومات اللاهودجكينية: كانت تسمى قديماً الساركومات اللمفية ومن الممكن وجود كل النميطات subtypes النسيجية المعروفة، بيد أن الأكثر وجوداً هي اللمفومات المنتشرة التي تمثل ٧٤٪ بحسب تصنيف كييل منها ٤٢٪ لمفومات مركزية أرومية خلوية و٣٦٪ لمفومات مركزية أرومية وبحسب الدراسات المناعية النسيجية الكيميائية ٩٠٪ من اللمفومات ذات تنميط مناعي B.

تعالج اللمفومات المنخفضة الدرجة بعلاجات كيميائية خفيفة: (نظام C.O.P) تتبعه معالجة شعاعية.

وفي اللمفومات العالية الدرجة تتمثل المعالجة الكيميائية بنظام CHOP أو (r-cmop) تتبعه معالجة شعاعية.

يتغير الإنذار بحسب المرحلة السريرية والدرجة النسيجية، ويزداد الإنذار سوءاً حين تجاوز الستين من العمر وحين ارتفاع إنزيم نازعة هدروجين اللاكتات (LDH)، ولمفومة بوركيت هي الأسوأ إنذاراً فيما يخص البقيا التي لا تتجاوز العام.

أخيراً إن التوضعات الثديية للابيضاضات نادرة ولاسيما في الابيضاض النقوي الحاد الذي لا يمكن كشفه بسهولة حين عدم وجود أرومات في الدوران المحيطي وعلاجه كعلاج الابيضاض النقوي الحاد.

أورام الجهاز البولي التناسلي

الهادي السعودي

تتنوع أورام الجهاز البولي **tumeurs urologiques** بتنوع الوريقات الجنينية الثلاث التي تشترك في تكوينه جنينياً، كما تتنوع بحسب الأماكن والوظائف المختلفة التي تسهم في تحديد عمل كل جزء منه، فالجهاز البولي جهاز إطراح وجهاز تناسلي وجهاز هرموني.

ومن أهم أورام هذا الجهاز سرطانة الموثة عند الرجال، وهو يأتي في المرتبة الأولى من سرطانات الرجال عموماً. وفي المرتبة التاسعة تأتي سرطانة الكلية والسرطانات البولية الحوضية عند النساء. أما سرطانة المثانة فتأتي بالمرتبة الرابعة من حيث الشيوع عند الرجال. وتأتي أورام الجهاز البولي في المرتبة الثانية للشيوع بالنسبة إلى الوفيات الورمية بسبب سرطانة الموثة، وفي المرتبة الثامنة بسبب سرطانة المثانة عند الرجال، بحسب الإحصاءات العالمية (الشكل ١).

وعلى الرغم من التطور الحاصل في علاج الأورام فقد ارتفعت مرتبة الوفيات الناجمة عن سرطانة الموثة من المرتبة الثالثة إلى المرتبة الثانية من حيث الشيوع والسبب.

أولاً- أورام الموثة tumeurs prostatiques:

الموثة غدة صغيرة لا تتجاوز أبعادها ٢٥ملم ولا يزيد وزنها

نسبة الاصابات الورمية العالمية

إناث			ذكور		
%٢٦	١٧٨,٤٨٠	ورم الثدي	%٢٩	٢١٨,٨٩٠	ورم الموثة
%١٥	٩٨,٦٢٠	أورلم للرئة والقصبات	%١٥	١١٤,٧٦٠	أورام الرئة والقصبات
%١١	٧٤,٦٣٠	أورلم الكولون والمستقيم	%١٠	٧٩,١٣٠	أورام الكولون والمستقيم
%٦	٣٩,٠٨٠	ورم جسم الرحم	%٧	٥٠,٠٤٠	ورم المثانة
%٤	٢٨,٩٩٠	اللمفومات اللاهودجكينية	%٤	٣٤,٢٠٠	اللمفومات اللاهودجكينية
%٤	٢٦,٠٣٠	ورم الوحمة الجينية	%٤	٣٣,٩١٠	ورم الوحمة الجينية
%٤	٢٥,٤٨٠	أورام للدرق	%٤	٣١,٥٩٠	أورام الكلى
%٣	٢٢,٤٣٠	أورلم المبيض	%٣	٢٤,٨٠٠	الابيضاضات
%٣	١٩,٦٠٠	أورام الكلى	%٣	٢٤,١٨٠	أورلم جوف الفم والبلعوم
%٣	١٩,٤٤٠	الابيضاضات	%٢	١٨,٨٣٠	أورام المعثكلة
%١٠٠	**٦٧٨,٠٦٠**	**كل التوضعات الورمية**	**%١٠٠**	**٧٦٦,٨٦٠**	**كل التوضعات الورمية**

نسبة الوفيات

إناث			ذكور		
%٢٦	٧٠,٨٨٠	أورلم للرئة والقصبات	%٣١	٨٩,٥١٠	أورام الرئة والقصبات
%١٥	٤٠,٤٦٠	ورم الثدي	%٩	٢٧,٠٥٠	ورم الموثة
%١٠	٢٦,١٨٠	أورلم الكولون والمستقيم	%٩	٢٦,٠٠٠	أورام الكولون والمستقيم
%٦	١٦,٥٣٠	ورم المعثكلة	%٦	١٦,٨٤٠	ورم المعثكلة
%٦	١٥,٢٨٠	ورم المبيض	%٤	١٢,٣٢٠	الابيضاضات
%٤	٩,٤٧٠	الابيضاضات	%٤	١١,٢٨٠	أورلم الكبد والطرق الصفراوية
%٣	٩,٠٦٠	اللمفومات اللاهودجكينية	%٤	١٠,٩٠٠	ورم المري
%٣	٧,٤٠٠	ورم جسم الرحم	%٣	٩,٦٣٠	ورم المثانة
%٢	٥,٥٩٠	أورام الدماغ والجهاز العصبي المركزي	%٣	٩,٦٠٠	اللمفومات اللاهودجكينية
%٢	٥,٥٠٠	أورلم الكبد والطرق الصفراوية	%٣	٨,٠٨٠	أورام الكلى
%١٠٠	**٢٧٠,١٠٠**	**كل التوضعات الورمية**	**%١٠٠**	**٢٨٩,٥٥٠**	**كل التوضعات الورمية**

الشكل (١) نسب الإصابات الورمية العالمية

على ٤٠-٥٠غ، وهي ملهبة الحياة الجنسية عند الرجال ومكمن ضعفهم والسبب في هلاكهم بحسب الإحصاءات العالمية، وتتألف من أربع مناطق: المحيطية والمركزية والمتوسطة والأمامية (الشكل٢).

لم تسهم الدراسات الوبائية العديدة في تحديد السبب في حدوث هذه الأورام، وقد دلت الإحصاءات التالية لتشريح الجثث - عند الرجال - على أن الأورام الغدية الخبيثة قد يقارب حدوثها ٤٠٪ في الأعمار التي تزيد على ٥٠ سنة، وأكثر من ٩٠٪ في الأعمار فوق الـ ٧٠ سنة بالرغم من عدم وجود الأعراض. وقد أسهمت معايرة الـ P.S.A دورياً في ارتفاع نسبة الكشف من حدود ٥٪-٦٠٪. وتؤلف الأورام المفردة ٨٥٪ من سرطان الموثة عموماً مع وجود قصة عائلية في بعض الحالات وفي أعمار تقل عدة سنوات عن العمر الطبيعي للوقوع. وترى سرطانات الموثة عموماً في الأعمار بين ٥٠-٧٥ سنة من دون أن تسبب أعراضاً في أغلب الأحيان؛ ثم تكشف فجأة بتحليل دوري ومعايرة الـ P.S.A الذي يقال إن ارتفاعه عن ١٠ ملغ/مل يتطلب إجراء خزعات موجهة بالصدى (الإيكو).

إجراءات التشخيص:

١- **فحص سريري** مع مس شرجي تكشف به زيادة الحجم؛ والعقد الصلبة أو صلابة مبهمة مع فقد الثلم المتوسط.

٢- **تخطيط الصدى** عبر الشرج: ويكشف ظهور اضطرابات داخل الموثة مع نقص الكثافة بالصدى، ويساعد الصدى على إجراء خزعات موجهة. وتكون الإيجابية أو السلبية الكاذبة بين ٤٠-٦٠٪ نتيجة الضخامة الفيزيولوجية.

٣- **الخزعات:** تجرى عن طريق التوجيه بتخطيط الصدى عبر الشرج أو عبر العانة، بالتنظير أو بالفتح الجراحي.

٤- **التصوير المقطعي** المحوسب.

٥- التصوير بالرنين المغنطيسي (MRI).

٦- تصوير العظام **الومضاني**.

٧- **الومضان** الموثي.

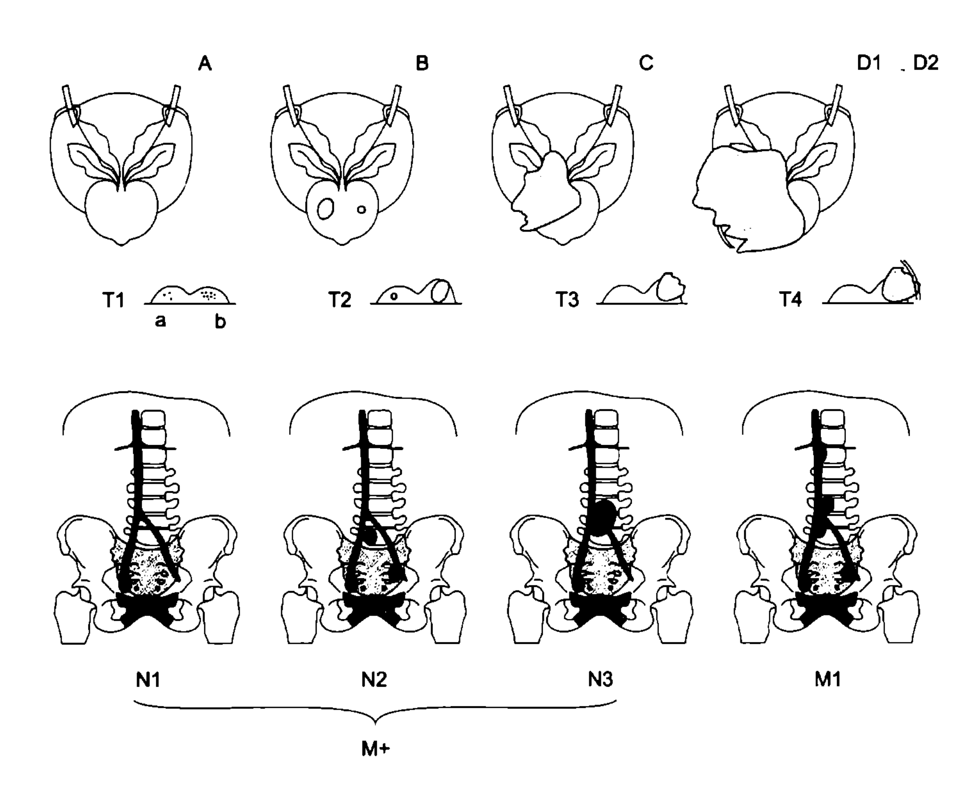
٨- التصوير بالإصدار البوزيتروني (PETscan).

التشريح المرضي: الأورام الموثية من نمط الأورام الغدية مع درجات خلوية من ١ إلى ٣.

الأنماط الأخرى:

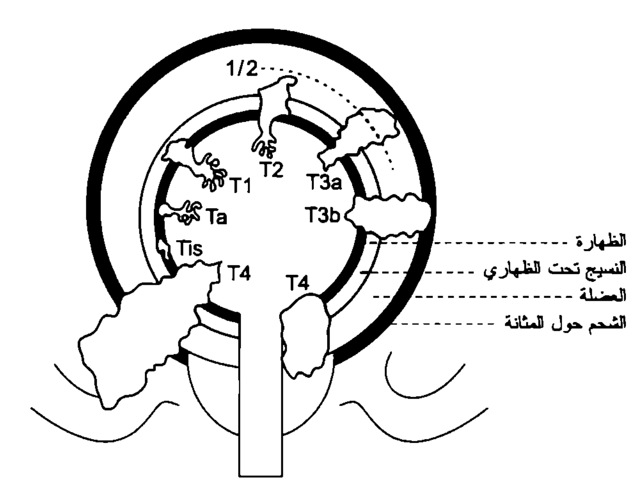
- كارسينومة غدية قنوية ductal adenocarcinoma.
- كارسينومة غدية مخاطية mucinous adenocarcinoma.
- كارسينومة الخلايا المتحولة transitional carcinoma.
- الأورام العصبية الصماوية neuroendocrine.

التصنيف المرحلي TNM بحسب NCCN (2008): (الجدول ١).



الشكل (٢) التصنيف السريري (TNM) لأورام الموثة

	T
لا يمكن تحديد الورم.	Tx
لا يوجد الورم.	T0
لا يمكن تحديد وجود ورم بالمس أو بالمشاهدة.	T1
وجود إصابة في أقل من ٥٪ من العينات المجراة.	TIA
وجود إصابة في أكثر من ٥٠٪ من العينات المجراة.	TIB
ورم محدد بالخزعات المجراة بالإبرة الموجهة.	TIC
T2A: إصابة نصف الغدة أو إصابة فص أو أقل.	**T2**
T2B: إصابة أكثر من نصف الغدة أو أكثر من فص من دون إصابة الفصين معاً.	
T2C: إصابة الفصين.	
امتداد عبر المحفظة.	**T3**
T3A: إصابة عبر المحفظة في جانب واحد أو في جانبين .	
T3B: إصابة الحويصل المنوي.	
إصابة الأعضاء المجاورة عدا الحويصلات المنوية.	**T4**
الامتداد العقدي: N:	
لا يمكن تحديد الإصابة العقدية	NX
لا يوجد إصابة عقدية.	NO
إصابة عقديه.	N1
الانتقالات: M:	
لم يتم تحديد الإصابة النقيلية.	**MX**
لا توجد نقائل بعيدة.	**MO**
نقائل بعيدة:	**M1**
M1A: إصابة عقد خارج المنطقة.	
M1B: إصابة عظمية	
M1C: إصابة خارج عظمية	
المجموعات المرحلية:	
T_1 No Mo G_1	**المرحلة I:**
T1a + G 2-4. T1b → T	**المرحلة II:**
T3	**المرحلة III:**
T4	**المرحلة IV:**
إصابة N1.	
إصابة M1.	
الجدول (١)	



الشكل (٣) شكل ترسيمي للامتداد الجداري للأورام المثانية يوضح التصنيفات السابقة

المعالجة:

أورام الموثة الخبيثة هي أورام الكهولة، وغالباً في الأعمار > ٥٠ سنة. وأكثر من نصف الحالات في الأعمار > ٧٠ سنة. الورم بطيء السير وإنذاره سيئ إجمالاً. ولذلك فإن أسباب الوفاة بأسباب أخرى أعلى. يجب أن يكيّف علاج الأورام الموثية لكل حالة بحسب الواسم الورمي الـ P.S.A ودرجة تصنيف غليسون Gleason مع مراعاة العمر واحتمال البقيا ونوع الحياة، كما يعتمد على اختيار المريض بعد إفهامه وضعه؛ وبحسب الامتداد السريري المرحلي.

الأشكال الموضّعة (T1-T2A-B NO MO):

يختلف العلاج فيها بحسب العمر من المراقبة إلى العلاج الجراحي أو الشعاعي أو الهرموني.

● **العلاج الجراحي:** استئصال جراحي جذري للموثة عبر العانة (WALSH)، من **مساوئ** هذه الطريقة: السلس البولي في ٢-١٠٪ والضعف الجنسي ١٠- ٤٥٪ والموت في أثناء الجراحة ٤-٤,٥٪.

● **العلاج الشعاعي:** يجب أن يبدأ خلال ٤ أشهر بأقصى حد بعد الجراحة، ويراوح المقدار الشعاعي بين ٤٦-٥٠ غري (Gy)؛ مع تتمة من ١٥-٢٠ غري بساحة أصغر. ويستطب في حالة اختراق المحفظة والحواف المصابة وارتفاع الـ P.S.A وغزو الحويصلين المنويين.

● **العلاج الهرموني:** وهو أولي **قبل الجراحة** neoadjuvant أو متمم لها. ويستمد أهميته من أن إصابة الحواف تشاهد في ٢٥٪ من حالات استئصال الموثة استئصالاً تاماً، لذلك قد يحسن العلاج الهرموني.

الإنذار:

١- بتخفيض الحجم الورمي.

٢- وتخفيض المرحلة الورمية.

٣- وتخفيض النكس السريري والمخبري.

ومدة العلاج الهرموني بنحو ٣-٦ أشهر.

● **العلاج الشعاعي المطابق radiothérapie conformationnelle:** يعتمد على استخدام تقنية العلاج ثلاثية الأبعاد؛ وهي تقنية عالية الدقة تسمح بتحسين السيطرة الموضعية من دون التأثير في الجوار.

● **العلاج الشعاعي الكثبي القريب curiethérapie:** يستخدم فيها العلاج باليود المشع ١٢٥ بوساطة حبيبات تزرع في الغدة نفسها، كما تم استخدام الـ 103 palladium. والمقدار العلاجي في مستوى الـ (PTV الورمي) ٦٠ غري حين استخدام الـ (I125).

الأشكال المتطورة موضعياً:

١- تستخدم فيها المعالجة الشعاعية والإنذار سلبي على المدى الطويل.

٢- استخدام العلاج الهرموني لإنقاص النقائل الورمية.

٣- العلاج الجراحي في بعض الحالات المنتقاة.

٤- المشاركة الشعاعية الهرمونية: باستخدام العلاج الهرموني مدة شهرين قبل العلاج الشعاعي neoadjuvant.

علاج النقائل الورمية الموثية:

١- العلاج الهرموني واستخدام مضادات الإستروجين.

٢- الاستجابة السريرية والمخبرية ١٤-٦٠٪.

٣- العلاج الشعاعي: يستطب في الحالات المتطورة لمعالجة النقائل الورمية.

٤- العلاج بالنظائر المشعة strontium.

ثانياً- أورام الخصية tumeur du testicule:

أورام الخصية أورام نادرة تقدم علاجها كثيراً في الآونة الأخيرة. وهي تؤاف نحو ١٪ من الأورام عند الذكور، ولاسيما في الأعمار بين ١٥-٣٥ سنة، وأهم عوامل الخطورة فيها العقم، ومن عوامل الخطورة الأخرى: الخصية الهاجرة، ومتلازمة Klinefelter.

التشخيص:

بالفحص السريري والتشخيص التفريقي عن: القيلة المائية ودوالي الخصية والفتوق والتهاب الخصية أو الكيسة الجلدية.

١- التقييم الشعاعي:

● تخطيط صدى الخصيتين.

● التصوير المقطعي المحوسب.

● التصوير بالرنين المغنطيسي - MRI.

٢- التقييم المخبري: معايرة الواسمات: AFP، BHCG، LDH. ففي الورم المنوي séminome قد يرتفع الـ beta- human chorionic gonadotropin (BHCG) ولكن لا يرتفع الفافيتوبروتين AFP.

التشريح المرضي:

يعتمد التشخيص المخبري على خزعات تؤخذ بالطريق العلوي المغبني، ولا ينصح بأخذ الخزعة من الخصية مباشرة. الغالبية العظمى من أورام الخصية أورام جنينية أما الباقية - وتؤلف ٥٪ - فهي على حساب السُدى stroma. تتكون نصف الأورام الجنينية من أنماط مختلطة يشكل الورم المنوي منها نحو ٤٠٪، ثم السرطانة المضغية (الجنينية) carcinome embryonnaires (٢٠-٢٥٪)، فالسرطانة المسخية tératocarcinome ٥-١٠٪، فالسرطانة المشيمائية choriocarcinome ١-٣٪، وأخيراً أورام الكيس الأصفر ١٪.

التصنيف بحسب الامتداد:

هناك أنواع مختلفة من جداول التصنيف في أورام الخصية منها: **تصنيف (Walter Reed Hospital)**.

١- المرحلة الأولى: ورم محدود في الخصية (من T1 إلى T4).

٢- المرحلة الثانية: وجود إصابة عقدية تحت الحجاب الحاجز.

٣- المرحلة الثالثة: إصابة عقدية فوق الحجاب الحاجز. أو إصابة نقيلية M1.

التصنيف التشريحي المرضي:

تصنف فيه الأورام في:

١- أورام منوية séminome.

٢- أورام غير منوية non- séminome وهي تقسم إلى:

- السرطانة المضغية.
- السرطانة المضغية المتعددة polyembryome.
- الأورام المسخية: وهي تقسم إلى أورام ناضجة وغير ناضجة، سليمة أو مع تحوّل خبيث.

٣- أورام الكيس الأصفر.

٤- السرطانة المشيمائية.

٥- الأورام المختلطة.

مبادئ العلاج:

قبل البدء بأي نمط من العلاج يجب التفكير بإيجاد وسيلة لحفظ الحيوانات المنوية، لأن هذه الأورام تصيب الشباب مع بقيا عالية: مع الإشارة إلى أن ١/٣ إلى ١/٢ المرضى فقط قد تسمح تحاليلهم بحفظ حيواناتهم المنوية.

النقطة الثانية من العلاج اختلافه بحسب النمط التشريحي المرضي من أنماط تعنو للعلاج إلى أورام تحتاج إلى المشاركة الشعاعية الكيميائية.

ومع تطور الأدوية الكيميائية المهمة وإدخال أملاح البلاتين platinum تم الوصول إلى أرقام عالية للشفاء والسيطرة الدوائية على الورم.

١- دور الجراحة: استئصال الخصية أمر تشخيصي أكثر منه إجراءً جراحياً، كما أن تفريغ الحوض من العقد اللمفاوية عادة غير مستخدم لخطورته العالية، ويترك فقط للحالات المعنّدة أو الناكسة.

٢- العلاج الشعاعي: تعد أورام الخصية من نمط الورم المنوي أوراماً عالية الحساسية للعلاج الشعاعي بجرعات شعاعية من ٢٠-٣٠ غري على ١٠-١٥ جلسة شعاعية. كما يتم تشعيع العقد في بعض الحالات حين فشل العلاج الكيميائي.

٣- العلاج الكيميائي: أملاح البلاتين هي العلاج الأساسي لأورام الخصية ولاسيما أورام الخلايا الجنسية (المنتشة) tumeurs germinales، والخطة الأساسية تكون بحسب برنامج (بروتوكول) BEP الذي يستخدم فيه كل من bléomycine والبلاتين والإيتوبوزيد، كما تستخدم أدوية أخرى كالـ ifosfamide الذي يستطب في الورم المنوي في المرحلة أكثر من II b وفي بقية الأورام الخصوية الأخرى في كل المراحل.

النتائج:

الأورام المنوية:

- **في المرحلة I:** تقارب نسب البقيا ٩٥٪.
- **في المرحلة II:** يختلف الإنذار بحسب حجم الورم وتكون نسبة البقيا بعد خمس سنوات من ٧٥-٩٥٪ بحسب حجم الإصابة العقدية، فحين وجود عقد أكبر من ١٠سم تصل النسبة إلى ٨٥٪ بالعلاج الكيميائي.

الأورام غير المنوية (non- séminome): العلاج الكيميائي هو الأساس فيها مع إمكان الاكتفاء بالمراقبة من دون علاج في حالات منتقاة.

ويتم العلاج الكيميائي بإعطاء ٢-٣ أشواط حين ارتفاع الواسمات بعد الجراحة أو حين غزو الورم الحبل المنوي، أو إذا كان النوع التشريحي المرضي من نمط الأورام المضغية.

أما في الحالات الأخرى فيستطب إعطاء ٤-٦ جرعات كيميائية.

المتابعة بعد الجراحة:

يحدث النكس الورمي في ٩٠٪ من الحالات في السنتين

الأوليين بعد العلاج. ويجب أن تكون المراقبة شديدة لإمكان إعادة طرح الرأي الجراحي والكيميائي مجدداً. كما يجب الانتباه لارتفاع قيم الواسمات الورمية؛ مع البحث عن وجود نقائل عظمية أو خصوية للجانب المقابل.

والمراقبة الدموية وحدها غير كافية لعدم ظهور ارتفاع الواسمات في ١٠٪ من المرضى.

ثالثاً- أورام المثانة والحالب cancer de la vessie et de l'uretère:

الوبائيات والسببيات:

تؤلف أورام المثانة ٧٪ من أورام الذكور وتسبب الوفيات في ٣٪ من الأورام عندهم. وهي الشكل الأكثر شيوعاً في الشجرة البولية وتحدث بين أعمار ٥٠-٧٠ سنة مع رجحان إصابة الذكور (الشكل ٣). تتوضع أغلب الأورام المثانية في قاع المثانة والجانبين، وتتوضع في ٤٠٪ من الحالات في المثلث المثاني.

هناك العديد من العوامل الكيميائية والمهنية التي تعد **عوامل خطورة** مثل: الـ B- naphthylamine والـ analine والقطران في اللفافات (السجائر). كما يزيد التهاب المثانة الناجم عن الحصيات المثانية والالتهاب الحشوي (ولاسيما البلهارزيا) من نسبة الأورام المثانية (الشكل ٤).

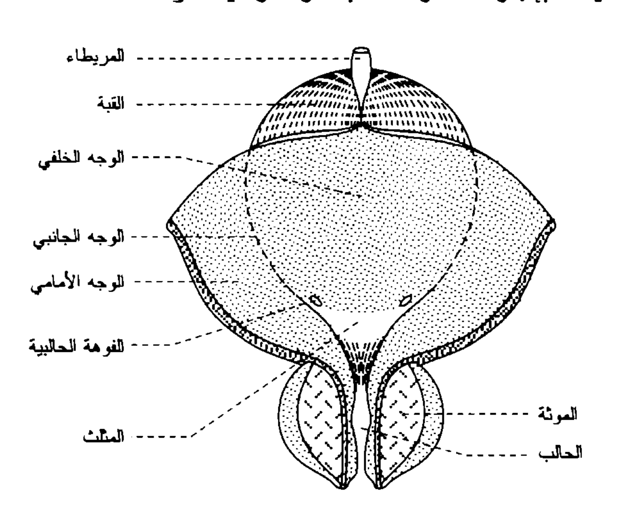
التشخيص:

١- السريري:

- البول المدمى العياني وهو الأكثر شيوعاً ٧٥٪، ومتقطع غالباً.
- الألم المثاني أو فوق العاني.
- عسر التبول.

٢- الفحوص المتممة:

- تنظير المثانة هو الإجراء القطعي للتشخيص والعلاج أحياناً؛ بإجراء الخزعات المباشرة الوحيدة أو المتعددة.



الشكل (٤) الشكل التشريحي للمثانة

- التصوير المقطعي المحوسب لتحري الحالة الموضعية والنقيلية.
- الفحص السريري تحت التخدير العام.
- تحليل البول الخلوي والبحث عن الخلايا الورمية.
- تصوير المثانة والإحليل.
- الخزعات الموجهة بالتصوير المقطعي من العقد البطنية الحوضية.
- فتح البطن الاستقصائي مع الخزعات من العقد البطنية الحوضية.
- صورة صدر للبحث عن الإصابات البعيدة.
- التصوير الومضاني.
- التصوير بالإصدار البوزيتروني (Pet Scan).

التصنيف:

يعتمد الأساس في إنذار الأورام المثانية على الغزو الورمي جدار المثانة، وبالتالي فإن الدقة التشخيصية تتحدد بدقة إجراء الخزعات التي يجب أن تكون واسعة وعميقة لدراسة هذا الغزو (الشكل ٥).

هناك أشكال عديدة للتصنيف منها الـ TNM (الجدول ٢).

فأورام المثانة تتمتع بإمكانية الغزو الحشوي بالجوار وعن طريق الدم للأحشاء البعيدة (الكبد الرئة والعظام).

التشريح المرضي:

٩٠٪ من الأورام المثانية من نمط سرطانة الخلايا المتحولة T.C.C وهي مميزة للأورام البولية.

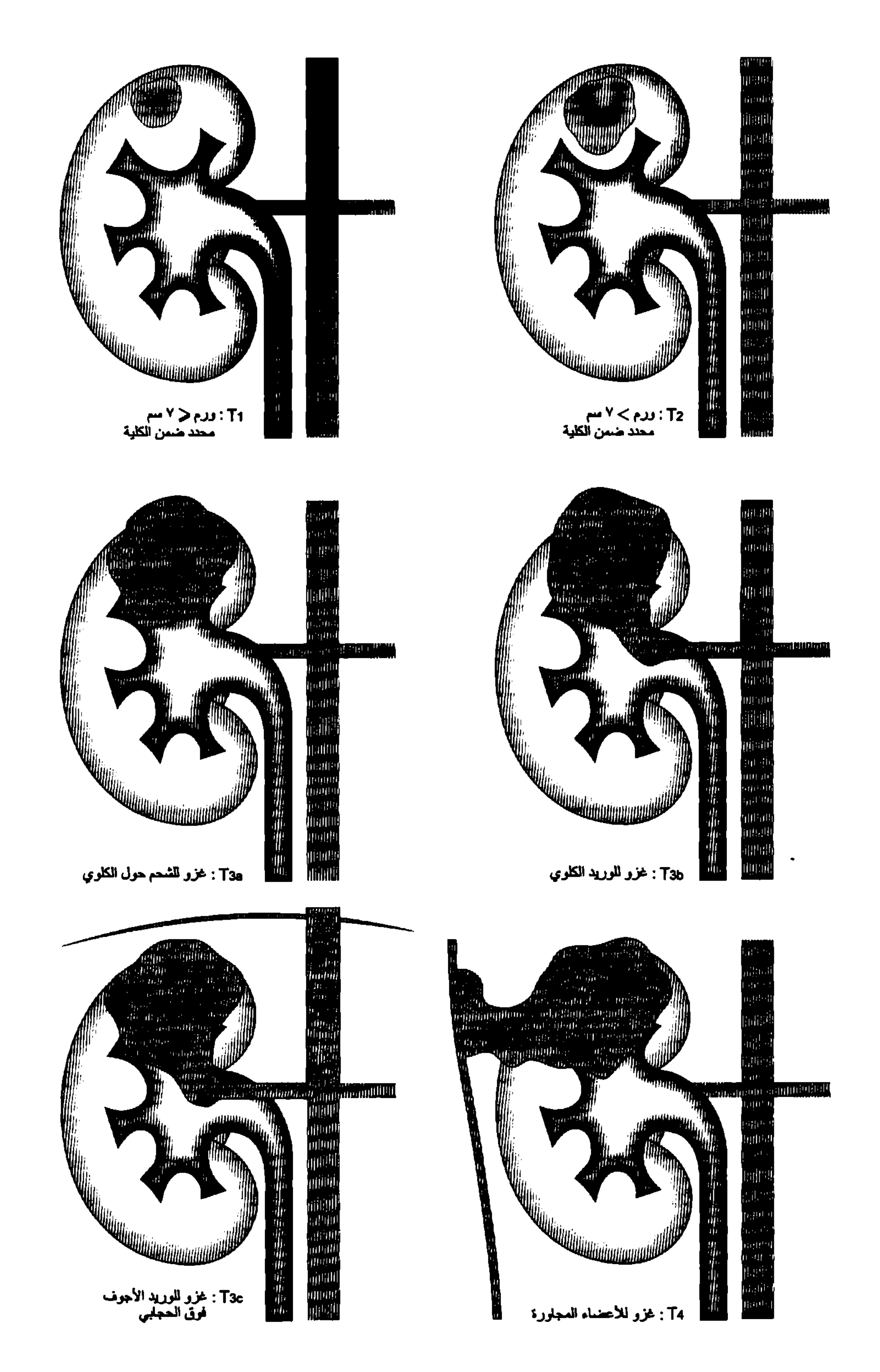
للدرجة الخلوية (grade) أهمية كبيرة وهي تصنف كما في الجدول (٣).

تؤلف سرطانة الخلايا المتحولة داخل الظهارية كياناً خاصاً مكوناً من خلايا خبيثة على نحو واضح ولكنه محدود بالطبقة السطحية البولية. هذه الأورام تكون منتشرة مع مظهر تنظيري داخل المثانة غير طبيعي، ويكون تطور الآفات باتجاه الآفات الغازية في ربع الحالات من مكان واحد أو عدة أماكن حين كشف الإصابة الورمية.

هناك أشكال أخرى ونادرة لأورام المثانة من نمط: السرطانة الظهارية ٥-١٠٪ والسرطانة الغدية ٢٪.

مبادئ المعالجة:

معالجة الأورام المثانية صعبة من حيث الاختيار بين المحافظة على الوظيفة الإفراغية وبين الحصول على الشفاء من هذه الأورام القاتلة. ومن المهم معرفة أن أغلب الحالات تصيب المتقدمين بالعمر فوق الـ ٦٠-٦٥ سنة وتشاركها إصابات وأمراض عديدة أخرى توجه المعالج إلى اختيار الطرق



الشكل (٥) تصنيف TNM لسرطان الخلايا الكلوية

العلاجية وفقاً للوضع المرضي العام.

علاج الآفات السطحية: أورام المثانة السطحية أو داخل الظهارة تعالج بالاستئصال عن طريق التنظير أو التخثير الكهربائي.

أما في الحالات الغازية أو سيئة التمايز فينصح بإجراء التنظير المثاني المتكرر وإعطاء العلاج الكيميائي الموضعي (إعطاء كل من adriamycine و mitomycine) أو لقاح السل BCG وهو الأفضل والذي يستعمل أولاً، وهذه المعالجة تطبق

TIS	ورم موضعي.
TA	ورم حليمي غير غاز.
T1	ورم يغزو الأنسجة تحت الظهارية.
T2	ورم يغزو العضلية السطحية (نصف داخلي).
T3	ورم يغزو العضلية العميقة والشحم حول المثانة.
T4	غزو عضو أو عدة أعضاء مجاورة (الموثة - الحالب - المهبل - جدار البطن - جدار الحوض).
N0	لا توجد عقد مصابة.
N1	عقدة وحيدة أقل من ٢سم.
N2	عقدة وحيدة أو متعددة من ٢-٥سم.
N3	إصابة عقدية أكبر من ٥سم.
	الجدول (٢)

GI	ورم حليمي أو السرطانة الحليمية غير غازية ولكنها ناكسة بشدة.
G2- G4	ورم خلايا متحولة (T.C.C) يراوح من جيد التمايز إلى الأشكال غير المميزة والغازية بشدة مع إمكانية إحداثها لنقائل بعيدة.
	الجدول (٣)

أسبوعياً مدة ٦ أسابيع.

الأورام الغازية: الجراحة هي المعالجة الأساسية في هذه الحالة وتتمثل بإجراء استئصال مثانة تام مع إمكان التوسع لإجراء استئصال الموثة عند الرجال أو تفريغ الحوض عند النساء في الأشكال المتطورة موضعياً (T3). ومع تحسن نوعية التخدير وتحسن المراضة وانخفاض الوفيات: ارتفعت نسبة البقيا لمدة ٥ سنوات لتراوح بين ٣٠-٧٠٪ بحسب درجة الغزو الورمي والامتداد العقدي. غالباً ما يكون التحويل الحالبي في الحالات المتقدمة باتجاه القولون السفلي، وحديثاً تم التوصل إلى تقنية تصنيعية يمكن بها إجراء تصنيع المثانة من القولون مع وجود مصرة عضلية أو مع إعادة الوصل الإحليلي.

أما استئصال المثانة القسمي فيفترض من أجل إجرائه أن يكون الورم وحيداً وحجمه أقل من ٦سم، وأن يكون في قبة المثانة أو على الوجه الخلفي.

المعالجة الشعاعية: المعالجة الشعاعية قبل الجراحية أو بعدها لا تحسن نتائج الجراحة الأولية التامة إلا قليلاً؛ ولو أنها تخفف النكس الحوضي. ومن أنماط العلاج المقترح في بعض المراكز العلاج الشعاعي الموضعي أو العلاج الشعاعي الكوري القريب الكثبي curietherapy بالـ (cesium-iridium) والمترافق والاستئصال القسمي. أما العلاج الشعاعي المطلق للأورام المثانية فيكون بجرعة ٦٠-٧٠ غري (معالجة بين ٦-٨ أسابيع).

العلاج الكيميائي بالطريق العام: تمت الاستعانة به في السنوات الأخيرة بعد تطور الأدوية الكيميائية وتحسن التأثيرات الجانبية بالعلاجات العرضية المناسبة. ويطبق في بعض الحالات علاجاً وحيداً بغاية الشفاء مع نسبة استجابة ٥٠٪، ويكون الشفاء تاماً في نصف هذه الحالات. اعتمدت المشاركات الدوائية الأكثر استخداماً على كل من برنامج (بروتوكول (adriamycine، vinblastine، methotrexate، cisplatine) M-VAC أو برنامج (بروتوكول (gemcitabine، cisplatine) والأدوية المناعية التي ما زالت قيد المتابعة بالدراسات الحديثة من نمط مثبطات التيروزين كيناز sunitinib الذي أصبح الأمل المرتقب للحالات الانتقالية.

المتابعة بعد العلاج:

تتضمن المراقبة والمتابعة الدورية لأورام المثانة عدا الفحص

السريري والتنظيري الدوري (ولاسيما في الحالات التي تتم فيها المحافظة على المثانة)، استخدام التصوير المقطعي المحوسب والـ MRI لتحري النكس الحوضي أو العقدي أو النقائل البعيدة، وحديثاً أضيف التصوير بالإصدار البوزيتروني PET scan إلى الاستقصاءات الجديدة بغية التصنيف والمتابعة، إضافة إلى الومضان العظمي.

رابعاً- أورام الحالب tumeurs de l'uretère:

تؤلف أورام الحالب ٥-١٠٪ من أورام الطرق البولية، وهي أورام حويصلية لأورام المثانة ولها المظهر النسجي نفسه ويمكن أن تكون متعددة البؤر.

يتم التشخيص بظهور الدم في البول وأعراض الاستسقاء الكلوي والكلية الصامتة (شعاعياً). أما التشخيص النسيجي فيصعب الوصول إليه (تحري الخلايا في البول أو عبر التنظير).

قد تستفيد الحالات السطحية من العلاج الموضع بالـ BCG داخل الحالب، أما في الأشكال الغازية فتستطب الجراحة باستئصال الكلية والحالب وتجريف العقد الأبهرية والقطنية.

وفي إصابة الشحم حول الحالب: يشعع المسكن القطني والعقد الأبهرية القطنية مع عدم تحديد درجة الاستفادة من هذا العلاج. أما في إصابة العقد فيفضل استعمال معالجة كيميائية متممة والإنذار فيها سيئ.

خامساً- سرطان الكلية cancer du rein:

الوبائيات والسببيات:

تؤلف سرطانة الكلية ٤٪ من السرطانات عند الرجال و٣٪ من الأورام عند النساء. وهي السبب في الوفاة في ٣٪ من الحالات الورمية عند الرجال، والعمر الوسطي للظهور عند البالغين ٥٥- ٦٠ سنة مع رجحان إصابة الذكور.

أما الأشكال النسيجية فتؤلف السرطانة الغدية adenocarcinoma ٨٠٪ منها عند البالغين. العوامل المؤهبة ما زالت مجهولة ويتهم في بعض الأحيان التدخين وتشعيع العقد الحرقفية السابق، أما الأسباب الجينينية فيلاحظ منها توافق ظهور متلازمة Von Hippel- Lindau مع حدوث هذه الأورام وبالشكل ثنائي الجانب غالباً.

أما عند الأطفال فتعدّ أورام الكلية السبب الثاني للأورام البطنية وأهمها الورم الأرومي الكلوي nephroblastoma ويدعى ورم ويلمز Wilms، وهي تستفيد على نحو كبير من الجراحة والعلاجات الكيميائية الحديثة. ويكون العمر الوسطي للإصابة عندهم بنحو ٣,٥ سنة وتؤلف الحالات ثنائية الجانب ٤٪ منها مع وجود خلل وراثي ولاسيما في الصبغي ١١ بذراعه القصير.

التشخيص:

١- التشخيص السريري:

بول مدمى في ٧٠٪ من الحالات، وألم بطني في ٥٥٪، وكتلة في الخاصرة أو في البطن ٢٠٪، ونقص الخضاب في ٣٪، وحمى معزولة في ١٦٪.

وتكشف أورام الكلية في ثلث الحالات لوجود نقائل بعيدة. كما قد تتظاهر بمتلازمة نظيرة ورمية على شكل: فقر دم، وزيادة الكريات الحمر، وزيادة الصفيحات، ونقص كلسيوم الدم، وخلل وظائف الكبد، وحمى معزولة.

٢- الوسائل التشخيصية:

أ- يظهر **تحليل البول** ارتفاع الكريات الحمر.

ب- **تخطيط الصدى** هو الوسيلة الأسهل للكشف ويساعد على تحديد طبيعة الآفة وامتدادها.

ج- **تصوير الأوعية الظليل** مع تصوير مقطعي (برانشيمي) ويساعد على تحديد امتداد الآفة وإمكان استئصالها وعلاجها.

د- **التصوير المقطعي المحوسب:** وهو الوسيلة الباتة والسريعة لتشخيص الآفات الكلوية فهو يعطي معلومات عن: الحجم والبنية والامتداد والانتقالات وإصابة العقد البطنية والحوضية وإمكان أخذ الخزعات الموجهة.

هـ- **التصوير بالرنين المغنطيسي MRI** وهو لا يرجح التصوير المقطعي المحوسب لأن المعلومات التي يعطيها هذا لا تزيد على المعلومات التي يعطيها ذاك.

و- **التصوير بالإصدار البوزيتروني PET scan** وهو الوسيلة الحديثة للكشف وتحديد الإمتداد والإنذار.

التصنيف:

يعتمد على الوسائل التشخيصية الآنفة الذكر السريرية والشعاعية مع انتظار النتائج التشريحية المرضية والنسجية، وبحسب نظام الـ TNM تقسم كما هو مبين في الجدول (٤).

التشريح المرضي:

الشكل الأكثر شيوعاً عند البالغين هو الكارسينومة الغدية والكارسينومة ذات الخلايا النيرة: مع أهمية الدرجة الخلوية، وتمتد أورام الكلية موضعياً ثم ناحياً ثم عامةً مع نسبة عالية من التكون الوعائي الورمي.

وتؤلف أورام الخلايا المتحولة transitional ١٠-٢٠٪ من الحالات بسبب الطبيعة البنيوية للطرق البولية مع امتدادها إلى داخل الكلية ونزف على طول الحالبين وإصابة متعددة. وهي تؤلف ٩٠٪ من الأشكال النسيجية في حالات الكلية

T1	الأورام أقل من ٢,٥سم المحددة في الكلية.
T2	الأورام أكبر من ٢,٥سم المحددة في الكلية.
T3	B: امتداد الورم إلى الوريد الكلوي.
	A: امتداد الورم إلى الكظر وحول الكلية من دون إصابة لفافة جيروتا (fascia de gerota)
الـ N :	
N1	لا يوجد إصابة عقدية.
N2	إصابة عقدية وحيدة تراوح بين ٢-٥سم. أو متعددة أقل من ٥سم.
N3	إصابة عقدية أكبر من ٥سم.
الجدول (٤)	

الحوضية.

المبادئ العلاجية:

١- الجراحة: تستطب في الغالبية العظمى من الحالات وفي بعض حالات وجود انتقال وحيد حيث يستطب الاستئصال الجراحي للورم الأولي والنقيلة (ولاسيما العظمية أو الرئوية).

الإجراء الجراحي الأساسي هو استئصال الكلية التام والعقد المحيطة. وقد يكون الامتداد الورمي إلى الوريد الكلوي أو الأجوف السفلي مضاد استطباب للجراحة. وفي الحالات الورمية الحالبية أو الكلوية يلجأ إلى استئصال الكلية والحالب. كما يمكن الاستفادة من العلاج الشعاعي أو الاصمام الوعائي من أجل إنقاص الحجم الورمي قبل الجراحة.

٢- العلاج الشعاعي: يبقى شأن العلاج الشعاعي في الحالات المستأصلة مثار جدل، مع إمكان قبوله في الأشكال المتطورة موضعياً T2-T3 لأنها تسبب ٤٠٪ من حالات النكس الموضعي. تراوح جرعة العلاج الشعاعي في هذه الحالة بين ٤٥و٥٥ غري مدة ٥-٦ أسابيع.

ويستطب العلاج الشعاعي التلطيفي في الحالات الإسعافية أو بصفته علاجاً للتوضعات الورمية الانتقالية والمؤلمة.

٣- العلاج الكيميائي: لا تفيد العلاجات الدوائية إلاّ في ٢٠٪ من الحالات، وهي تعتمد على نحو أساسي على العلاج المناعي ولاسيما الـ interféron والـ interleukine، وتستجيب لها ٢٤٪ من حالات التوضعات الصغيرة الحجم أو النقائل الصغيرة. ومن الأدوية الحديثة مادة الـ sunitinib التي فتحت آفقاً جديداً في علاج الحالات الورمية الكلوية، أما الأدوية الكيميائية (الـ CCNU- methotrexate- vinblastine) فلا تتجاوز الاستجابة لها الـ ١٠٪.

النتائج والإنذار:

تراوح البقيا لمدة ٥ سنوات من ٣٠-٥٠٪ من الحالات بعد الجراحة وحدها في حالات الـ T2-T1. أما في حالات الـ T3 فنسبة البقيا لعدة سنوات ١٠-٢٠٪ من دون أن تسهم المعالجة الشعاعية في زيادة النسبة السابقة ولكن مع قلة الحالات الناكسة موضعياً .

أما الـ T4 فغير قابلة للشفاء ويبقى العلاج الكيميائي والمناعي العلاج الأهم في المتابعة.

سادساً- أورام الإحليل:

أورام الإحليل أورام ذكورية الطبيعة، وتحدث في الأعمار التي تزيد على ٦٠ سنة. وهي نادرة وحين حدوثها ترجح إصابة الثلث السفلي للإحليل، في أكثر من نصف الحالات، وهي من طبيعة نسيجية بشروية ولاسيما في المثانة والإحليل.

التشخيص: يستند التشخيص السريري **إلى:**

١- البول المدمى، وهو الشائع في ٧٥٪ من الحالات.

٢- الألم البطني الحوضي.

٣- أعراض انضغاط حوضية.

٤- النقائل البعيدة ومشاكلها .

وقد تبدو بفحص البول إضافة إلى الدم خلايا ورمية منتشرة. وقد يتمكن التصوير الظليل من كشف عائق على مسار الإحليل.

ويحدد التصوير المقطعي المحوسب حجم الآفة خارج اللمعة، والعلاقة بين الورم وأعضاء الجوار، والإصابة العقدية والانتقالات. كما يساعد التنظير الإحليلي المثاني على وضع الإنذار. ويوضح الشكل التصنيف الورمي بحسب الامتداد الورمي.

مبادئ العلاج:

١- **الجراحة** ولها الشأن الأكبر في المتابعة الورمية، ودورها حاسم.

٢- **العلاج الشعاعي** الخارجي يستطب في الحالات المتطورة موضعياً وغير الجراحية بداية.

٣- **العلاج الكيميائي: لم تظهرله آثار في تحسين هذه الحالات الورمية.**

النتائج والإنذار:

إن نسبة الشفاء لمدة خمس سنوات بعد الجراحة الكاملة (مع تأكيد سلامة الحواف مخبرياً) هي ٩٠٪ في الدرجة الخلوية الطبيعية والغزو الورمي المحدود وتنخفض هذه النسبة إلى ١٠٪ في الحالات المتطورة موضعياً والممتدة إلى الجوار.

سابعاً- أورام القضيب tumeurs de la verge:

أورام القضيب وتراوح نسبة حدوثها بين ١-٥,١٪ من مجمل أورام الجهاز البولي عند الذكور، وتختلف نسبة الحدوث بحسب الدول والمناطق والحالة الاجتماعية الاقتصادية والانتماء الديني. وهي نادرة في المجتمعات الإسلامية واليهودية بسبب الختان في الطفولة.

عوامل الخطورة:

تضيق القلفة phimosis: يشاهد في ٢٥-٩٠٪ من إصابات القضيب وينجم عن تراكم المفرزات تحت القلفة من دون معرفة الآلية الورمية المحرضة، ولبعض الفيروسات (PVH) papillomavirus human. - وكما هو شائع في أورام عنق الرحم - شأن في تطور بعض الحالات الورمية.

وترتفع نسبة الإصابة بأورام القضيب حين إصابة الشريكة الجنسية بورم في عنق الرحم.

التشريح المرضي:

أكثر من ٩٠٪ من أورام القضيب من نمط السرطانة البشروية، وقد تكون على نحو استثنائي أوراماً قاعدية أو ميلانوما أو ساركومة أو أوراماً من المثانة أو الموثة تغزو القضيب.

الآفات قبل الورمية:

يتهم كل من آفات التنسج الأحمر érytroplasie والورم اللقمي condylome ومرض بوين Bowen بأنها من الآفات ما قبل الورمية وتعالج بداية بأشعة الليزر أو الجراحة المحدودة.

تتميز السرطانة البشروية عيانياً بأنها تؤلف ورماً متقرّحاً في ٦٠٪ من الحالات وغازياً في ٢٥٪ من الحالات.

التظاهر السريري:

تكشف أغلب الحالات الورمية بالجس السريري، وقد تكشف أيضاً بظهور آلام أو حكة أو نزف أو اضطراب بولي.

تصاب العقد المغبنية في البداية لأنها مكان النزح الأولي في ٣٠-٥٠٪ من الحالات، وتكون ورمية منذ البدء في ٥٠٪ من الحالات مع وجود إصابة ارتكاسية التهابية في بقية الحالات.

العلاج:

١- **علاج الورم الأولي:**

أ- **العلاج الجراحي:** هدف الجراحة استئصال الورم استئصالاً تاماً مع حواف أمان مناسبة تراوح ما بين ١-٢سم. وتختلف درجة الاستئصال من استئصال موضعي إلى البتر الموضعي أو البتر التام، والبحث عن الحواف الحرة النظيفة صعب ولاسيما حين إصابة الجسم الكهفي.

ب- **العلاج الشعاعي:** وهو بشقيه الخارجي والموضعي مهم جداً في أورام القضيب.

● العلاج الشعاعي الخارجي منخفض الطاقة bas débit أو عالي الطاقة haut débit يعالج ثخناً محدوداً في بعض الحالات وكمية الأشعة المعطاة ٦٥-٧٠ غري.

● العلاج الشعاعي الموضعي أو المعالجة الكورية: توضع فيها منابع مشعة مثبّتة بالورم وفق نموذج ودراسة فيزيائية خاصة، أو توضع المنابع المشعة بالتماس المباشر مع الورم. ويستخدم فيها الـ iridium.

٢- **معالجة العقد المغبنية:**

أ- **العلاج الجراحي:** بتجريف المنطقة.

ب- **العلاج الشعاعي:** بعد الجراحة.

ج- أو المعالجة **الشعاعية الوحيدة.**

العوامل الإنذارية:

من عوامل الإنذار العمر وحجم الورم والإصابة العقدية وإصابة الجسم الكهفي وبعض الأشكال التشريحية المرضية، وأهم هذه العوامل الإصابة الكهفية والإصابة العقدية لشأنهما في الإنذار الحياتي.

والإصابة العقدية هي العامل الأكثر أهمية؛ إذ تصل نسبة البقيا لمدة ٥ سنوات إلى ٦٦٪ حين عدم وجود إصابة عقدية

في حين تكون ٢٧٪ حين وجودها.

٣- العلاج الكيميائي: ما زالت المعلومات عن هذا العلاج قليلة جداً لقلة الأعداد المعالجة.

المضاعفات المهمة:

١- البتر الجراحي وآثاره الراضة النفسية.

٢- تسهم المعالجة الشعاعية في المحافظة على القضيب في ٨٠٪ من الحالات. ولكن يحدث بعدها تليف الإحليل في ١٠-٢٠٪ من الحالات وخاصة مع وجود سوابق التهابية، وتشاهد نخرة الحشفة في ١٠-٢٠٪ من الحالات.

أورام الجهاز العصبي المركزي

فواز ديروان

قد تنشأ هذه الأورام من كل بنية داخل القحف (الدماغ، السحايا، الغدة النخامية، الجمجمة). وهي تؤلف ١٪ من الأورام عموماً، ويؤلف سرطان الخلية النجمية ٥٠٪ منها. إن نسبة الحدوث (٩,٥/١٠٠,٠٠٠)، وتؤلف الأورام الدبقية glioma أكثر من ٦٠٪ من الحالات، كما أنها تؤلف ٢٠٪ من خباثات الطفولة (ثاني سبب للوفاة بعد الابيضاض). تصيب الذكور أكثر من الإناث؛ مع ذروة حدوث عند الأطفال؛ وعند الكهول (٧٥- ٨٥ سنة).

عوامل الخطورة:

تزداد خطورة الإصابة بتقدم العمر، وهي أكثر شيوعاً في العرق الأبيض ما عدا الأورام السحائية التي تكون أكثر شيوعاً عند السود، ومن العوامل المهمة:

١- **عوامل وراثية:** توجد قصة عائلية في أقل من ٥٪ من الحالات مثل التصلب الحدبي tuberous sclerosis، ومتلازمة توركو Turcot syndrome، ومتلازمة لي فروماني Li-Fraumeni syndrome، والداء الليفي العصبي نمط (١) neurofibromatosis.

٢- **عوامل بيئية** والتعرض للبتروكيميائيات، وصناعة الفضاء.

٣- **حالات طبية:** وهي تؤهب على نحو خاص للإصابة بلمفومة أولية في الجهاز العصبي المركزي؛ مثل أمراض نقص المناعة؛ وزرع الأعضاء؛ والأدوية المثبطة للمناعة؛ وبعض الأخماج الفيروسية مثل ابشتاين بار EBV والـCMV والـHIV، **ومعالجة القحف الإشعاعية**، ورض الرأس.

العلامات والأعراض:

١- **غير نوعية:** الصداع ويشاهد في٥٠ ٪ من الحالات وقد يكون شديداً؛ وهوعادة صباحي ويزداد في أثناء النهار، والغثيان والقياء (بسبب زيادة التوتر داخل القحف)، ووذمة حليمة العصب البصري.

٢- **نوعية:** خزل شقي، حبسة، عيوب ساحة الرؤية، نوبات اختلاجية جزئية أو معممة، نشبات ictus (نزف ضمن الورم)، نسيان وتغيرات في السلوك.

التشخيص:

يتم التشخيص غالباً بعد ظهور الأعراض العصبية الموجهة إلى وجود آفة دماغية، ويتأكد التشخيص على نحو أساسي بالتصوير الإشعاعي.

١- التصوير الاشعاعي:

أ- **التصوير بالرنين المغنطيسي magnetic resonance imaging (MRI):** هو أكثر الوسائل الشائعة والفعالة في تشخيص الأورام الدماغية. يستخدم الـ MRI الحقول المغنطيسية بدلاً من الأشعة السينية في التصوير. هنالك عدة أنواع منه:

- التصوير من دون حقن regular MRI.
- التصوير مع حقن intravenous (IV) gadolinium-enhanced MRI.
- المرنان الوظيفي functional MRI (fMRI).
- المرنان بالتنظير الطيفي magnetic resonance spectroscopy (MRS).

ب- **التصوير المقطعي المحوسب للدماغ computed tomography (CT):** يعتمد على الأشعة السينية في التصوير ويجرى مع مادة التباين أو من دونها، ويفيد في تشخيص الأورام والنزوف وغيرها في الدماغ.

ج- **التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني بوساطة الدقائق النرية للنظائر المشعة positron emission tomography scan (PET):** ويفيد خاصة في تمييز النكس من العقابيل بعد العلاج الإشعاعي.

د- **تصوير الشرايين الدماغية.**

هـ- **تصوير النخاع myelogram:** وهو نادراً ما يستعمل بعد ظهور المرنان والتصوير المقطعي المحوسب.

٢- بزل السائل الدماغي الشوكي:

لتحري الخلايا الشاذة والآحينات والسكر في السائل الدماغي الشوكي.

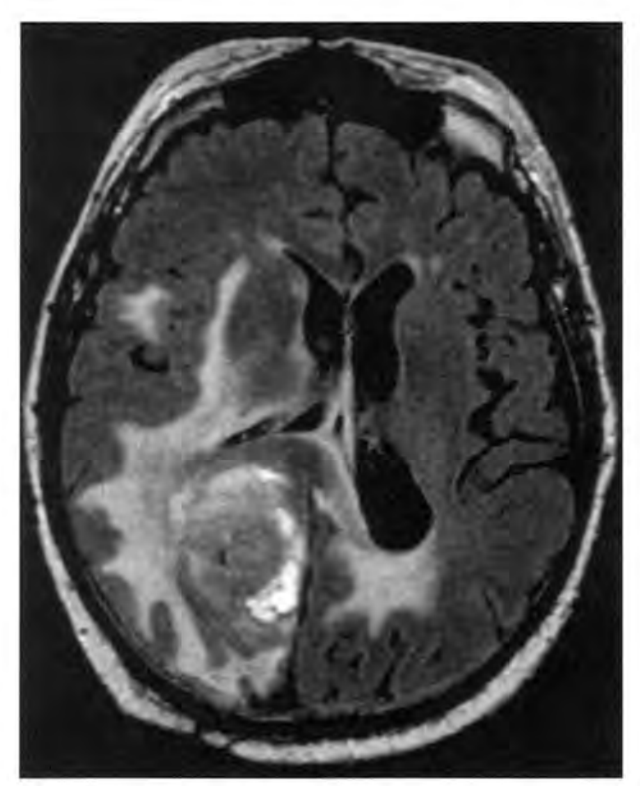
٣- الخزعات النسيجية:

تجرى في أثناء الجراحة إما بهدف استئصال الورم وإما بهدف الاكتفاء بأخذ عينة إذا كان الورم غير قابل للاستئصال.

التصنيف النسيجي:

١- **الأورام العصبية الظهارية neuroepithelial tumors of the CNS:** من هذه الأورام:

أ- **الأورام الدبقية** glial tumors (astrocytic tumors): تكون غازية invasive أو غير غازية non-invasive، ولها عدة أشكال نسيجية منها:



الشكل (١) ورم دبقي عالي الخباثة في الفص القفوي

- أورام الخلايا النجمية astrocytoma.
- ورم الخلية النجمية الكشمي (اللا مصنع) anaplastic astrocytoma.
- الورم الأرومي الدبقي متعدد الأشكال glioblastoma multiform.

ب- أورام البطانة العصبية ependymal tumors: منها:

- ورم البطانة العصبية الحليمي المخاطي جيد التمايز ependymoma.
- ورم البطانة العصبية الكشمي (اللا مصنع) anaplastic ependymoma.

ج- الأورام الدبقية قليلة التغصنات oligodendroglial tumors:

- الأورام جيدة التمايز oligodendroglioma.
- الأورام الكشمية (اللا مصنعة) anaplastic (malignant) oligodendroglioma.

د- الأورام المختلطة mixed tumors:

- الورم المختلط: (بطاني عصبي مع خلايا نجمية).
- الورم المختلط: (دبقي قليل التغصنات وبطاني عصبي وخلية نجمية).

هـ- أورام الأرومة العصبية أو الأرومة الدبقية (الأورام الجنينية) tumors with neuroblastic or glioblastic elements: ولها أشكال نسيجية عديدة منها:



الشكل (٢) ورم البطانة العصبية متوضعاً في النخاع الشوكي



الشكل (٣) ورم دبقي قليل التغصنات كشمي (لامصنع) في الفص الجبهي الأيمن.

- الأورام اللبية الظهارية medulloepithelioma.
- أورام الأديم الظاهر العصبي البدئي primitive neuroectodermal tumors (PNET).

٢- الأورام غير الدبقية nonglial tumors:

أ- الأورام البارنشيمية الصنوبرية pineal parenchyma tumors.

ب- أورام **الضفيرة المشيمائية** choroid plexus tumors.

٣- الأورام العصبية الأخرى other CNS neoplasms:

أ- أورام منطقة السرج tumors of the sellar region:

- ورم النخامى الغدي pituitary adenoma.
- سرطانة النخامى pituitary carcinoma.
- الورم القحفي البلعومي craniopharyngioma.

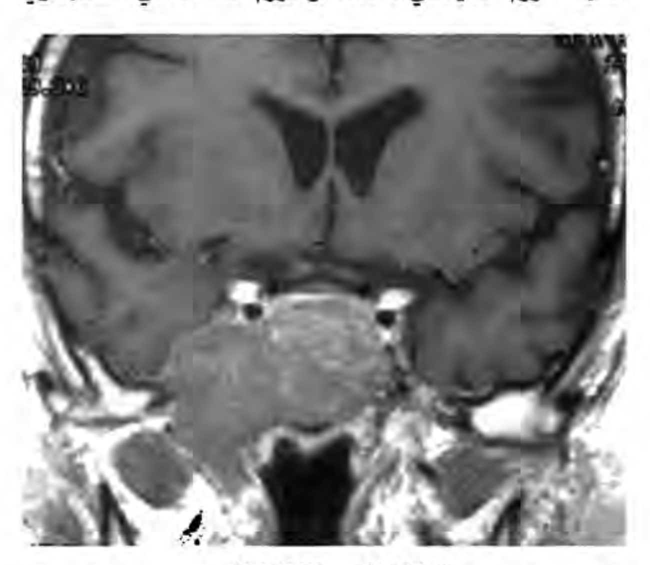
ب- أورام النسيج الدموي hematopoietic tumors:

وأهمها: اللمفومات الأولية.

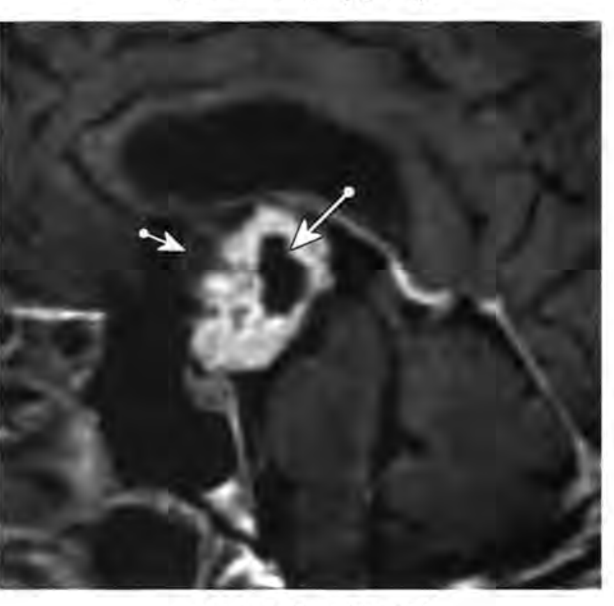
٤- أورام الخلية المنتشة germ cell tumors.

٥- الأورام السحائية tumors of the meninges:

الورم السحائي meningioma: وله عدة أشكال نسيجية: منها الورم الليفي fibrous والورم السحائي الظهاري



(الشكل٤) سرطانة النخامى.



(الشكل٥) ورم قحفي بلعومي.

meningothelial، ومن الأورام السحائية **الخبيثة**: الورم السحائي الكشمي (اللا مصنع) anaplstic meningioma والورم السحائي اللانمطي atypical meningioma.

٦- أورام السحايا غير السحائية non-meningothelial tumors of the meninges:

أ- الأورام على حساب الوريقة المتوسطة الميزانشيمالية mesenchymal: قد تكون سليمة أو خبيثة.

ب- آفات الخلايا القتامينية الأولية primary melanocytic lesions.

٧- أورام الأعصاب القحفية والشوكية tumors of cranial and spinal nerves:

أ- أورام الغمد العصبي (الشوانوما) schwannoma (neurinoma, neurilemoma)، ولها عدة أنواع نسيجية.

ب- الورم **الليفي العصبي** neurofibroma.

ج- أورام غمد الأعصاب المحيطية الخبيثة malignant peripheral nerve sheath tumor (malignant schwannoma).

٨- الامتدادت الموضعية من **الأورام الناحية.**

٩- الأورام **الانتقالية** والكيسات **والآفات شبه الورمية** tumor-like lesions.

التصنيف المرحلي:

نظام TMG (لا يستخدم N).

لا يوجد تصنيف مرحلي معتمد لأورام الدماغ؛ إذ إنها نادراً ما تنتشر إلى خارج الدماغ إلى العقد الناحية؛ أو الأعضاء البعيدة، وهي أورام غازية موضعياً، ولكن هناك بعض الأورام قد تنتشر إلى النخاع الشوكي عن طريق السائل الدماغي الشوكي: مثل ورم الأرومة اللبية، وورم البطانة العصبية و(PNETs). ويعتمد على درجة الورم Grade (G) وعلى حجم الورم T في تحديد المرحلة.

أورام فوق الخيمة (وتحت الخيمة):

- **حجم الورم:**

T1: حجم الورم بقطر أقل أو يساوي (٥)سم، وموضّع في جانب واحد (بقطر (٣)سم أو أقل من ذلك في الأورام تحت الخيمة).

T2: حجم الورم بقطر أكبر من (٥)سم، وموضع في جانب واحد (بقطر أكبر من (٣)سم في الأورام تحت الخيمة).

T3: ممتد إلى البطينات.

T4: ممتد إلى تحت الخيمة أو نصف الدماغ المقابل (ممتد إلى فوق الخيمة أو نصف الدماغ المقابل في الأورام تحت الخيمة).

● **الدرجة النسيجية:**

G1: جيد التمايز.

G2: متوسط التمايز.

G3: سيئ التمايز.

G4: غير متمايز.

● **المرحلة:**

I A: T1 G1.

I B: T2 - 3 G.

II A: T 1 G2.

II B: T 2-3 G2.

A III: T 1 G3.

III B: T 2-3 G3.

V I: T4 G1-3 OR G4 OR M1.

العوامل الإنذارية:

يتعلق الإنذار بالعمر والحالة السريرية والدرجة النسيجية، فالبقيا الوسطية بعد العلاج التقليدي (جراحة + أشعة، معالجة كيميائية) ٣ سنوات في ورم الخلية النجمية الكشمي (اللا مصنع)، وسنة واحدة في الورم الدبقي عديد الأشكال، و٥-١٠ سنوات في ورم الخلية النجمية والورم الدبقي قليل التغصنات (أقل من ٥ سنوات في المرضى بأعمار أكثر من ٤٠ سنة).

المعالجة:

أولاً- المعالجة الداعمة:

الهدف منها تحسين الوظيفة العامة والعصبية.

١- مضادات الاختلاج: (حين وجود نوبات اختلاجية): فينيتوئين، كاربامازيبين، فينوباربيتال، حمض الفالبرويك، لاموتريجين، توبيرامات topiramate. لا تعطى هذه الأدوية وقائياً إلا في الفترة حول العمل الجراحي (يستخدم عادة فينيتوئين أو فينوباربيتال).

٢- الكورتيزون: ينقص الوذمة حول الورم والتوتر داخل القحف، ويسرع زوال الصداع، ويحسن العلامات العصبية. الدواء المفضل هو الديكساميثازون بسبب فعاليته القشرية المعدنية الضئيلة. الجرعة (١٦)ملغ يومياً تزاد أو تنقص بحسب الأعراض وتسحب تدريجياً عند بدء العلاج الأساسي.

ثانياً- المعالجة الأساسية:

يرتكز العلاج على تضافر فريق متعدد الاختصاصات multidisciplinary team وهي مشاركة المعالجة الجراحية والمعالجة الإشعاعية والمعالجة الكيميائية.

١- المعالجة الجراحية: تهدف الجراحة إلى:

أ- الحصول على تشخيص نسيجي دقيق.

ب- إنقاص كتلة الورم والوذمة حول الورم وتأمين مسارب لجريان السائل الدماغي الشوكي.

ج- إزالة الورم كلياً (عيانياً).

تقنيات الجراحة:

أ- الخزعة بالتصويب المجسم (بالتوضيع التجسيمي) stereotactic frames: تستخدم جراحة التوضيع التجسيمي stereotaxy للحصول على خزعة مناسبة من ورم عميق التوضع خاصة. (تكون الخزعة سلبية في ٣-٨٪ من الحالات، ونسبة المراضة الجراحية ٥٪).



الشكل (٦) جهاز الخزعة بالتصويب المجسم

ب- الجراحة الموجهة بالتصوير image guided surgery: (IGS) تجرى دراسات شعاعية قبل الجراحة مع وضع علامات على فروة الرأس، ثم يجرى تصوير مقطعي محوسب أو تصوير بالرنين المغنطيسي وتقارن نقاط الفروة والتوضعات الورمية بالمرنان باستخدام الحاسوب.

ج- وضع خريطة قشر الدماغ cortical mapping: ينبَه السطح القشري كهربائياً لإظهار التوضع الصحيح لمناطق القشر الحسية والحركية والكلامية قبل الجراحة لتجنبها ما أمكن خلال الجراحة.

المقاربة الجراحية المعتمدة على التشريح المرضي (اعتماداً على حجم الورم وتوضعه وخصائصه):

أ- الأورام السحائية وخارج المحورية: يكون سطحها محدداً بوضوح ومفصول عن متن الدماغ لذلك فهي قابلة للاستئصال التام، لكن ما يعوق ذلك اتصالها بالأم الجافية أو الأعصاب القحفية أو الأوعية أو قاعدة الجمجمة (وهنا يفضل الاستئصال تحت التام مع المحافظة على البنى العصبية والوعائية).

ب- الورم الدبقي منخفض الدرجة: يحتاج إلى استئصال جراحي تام عيانياً؛ وهو يزيد معدل البقيا لـ ٥ سنوات من ٥٠٪-٨٠٪ مقارنة بالاستئصال تحت التام، وكذلك الأمر بالنسبة إلى الأورام الدبقية المختلطة.

أما حين بقاء آفة صغيرة بعد الجراحة فيفضل إعادة الجراحة ولاسيما عند الأطفال. وهنا لا يوجد استطباب للعلاج الإشعاعي أو الكيميائي بعد الجراحة إلا بوجود دليل على ترقي المرض.

ج- ورم البطانة العصبية: يحتاج إلى استئصال تام عيانياً إن أمكن مع الحاجة غالباً إلى إجراء تحويلة (شنت) للسائل الدماغي الشوكي؛ لأن الورم يظهر في الجهاز البطيني.

د- الورم الدبقي عالي الدرجة: مثل الورم النجمي الكشمي (اللا مصنع) أو الورم الدبقي قليل التغصنات.

● الاستئصال الجراحي الأكثر سعة يحسن نوعية الحياة بإنقاص تأثيرات الكتلة والوذمة وإطالة معدل البقيا.

● الخزعة الفراغية أو ما يسمى الخزعة بالتصويب المجسم stereotactic frames مفضلة في الأورام عميقة التوضع أو عديدة البؤر أو الأورام الكبيرة المتوضعة في القشر.

هـ- الأورام الناكسة أو المترقية:

● يفضل إعادة الجراحة لإنقاص حجم الكتلة حين يكون المريض مؤهلاً لمعالجة كيميائية متممة مع حالة عامة جيدة (كارنوفسكي Karnofsky performance status أكثر من ٦٠٪).

● المعالجة الإشعاعية عالية الجرعة قد ينجم عنها تنخر مع تشكل كتلة ووذمة، وقد تحتاج لذلك إلى جراحة تلطيفية لإزالة الكتلة.

● العلاج الكيميائي المفضل في حالة الورم الدبقي الناكس هو الكارموستين والتيمودال temozolomide.

٢- المعالجة الإشعاعية:

لها شأن رئيس في معالجة أورام الدماغ عند الكهول. وتصبح أكثر فعالية بعد الجراحة في معالجة الأورام الدبقية.

● **إشعاع الدماغ الكامل:** مستطب لعلاج الآفات عديدة البؤر أو الآفات المترافقة وإصابة سحائية أو تحت بطانية عصبية.

● **إشعاع الدماغ الجزئي:** مستطب لعلاج الآفات وحيدة البؤر (حقل محدود).

يعتمد تخطيط المعالجة على التصوير المقطعي المحوسب لكي تكون المعالجة فراغية أو ثلاثية الأبعاد وذلك لإنقاص حجم إشعاع الدماغ الطبيعي. ويساعد إضافة المحسسات الإشعاعية - وهي أدوية كيميائية مثل التيموزولامايد - على زيادة أكسجة الورم الدبقي.

وأظهرت الدراسات أن تطبيق المعالجة الإشعاعية مباشرة بعد الجراحة أدى إلى تحسن البقيا الخالية من المرض disease- free survival مدة (٥) سنوات، ولكنها لم تحسن البقيا الكلية overall survival؛ إذ بقيت نتائجها مشابهة لنتائج المعالجة الإشعاعية الآجلة.

توصيات المعالجة في الأورام المختلفة:

أ- توصيات المعالجة في الأورام النجمية منخفضة الدرجة:

● يجب محاولة استئصال الورم الموضع في نصف الكرة المخية استئصالاً تاماً.

● حين إجراء الاستئصال التام: يجب تأجيل إجراء المعالجة الإشعاعية حتى ظهور نكس لا يمكن مقاربته جراحياً.

● حين يكون الاستئصال تحت تام: يجب إجراء المعالجة الإشعاعية بعد الجراحة.

● تحسن معدل البقيا مع العلاج الإشعاعي وأصبح (٥) سنوات في ٥٠٪، و١٠ سنوات في ٢٠٪ من الحالات.

ب- توصيات المعالجة في الأورام الدبقية عالية الدرجة:

● تحتاج هذه الأورام إلى معالجة شعاعية بعد الجراحة بجرعة أكثر من ٥٠ غراي (٦٠ غراي)، والاستجابة الإشعاعية التامة نادرة لكنها تؤدي إلى تحسين معدل البقيا.

● تستجيب للمعالجة الإشعاعية ٥٠٪ من أورام الخلية النجمية اللا مصنعة مع بقيا وسطية (٣) سنوات و٢٥٪ من الأورام الأرومية الدبقية عديدة الأشكال مع بقيا وسطية سنة واحدة.

والاستجابة الإشعاعية التامة نادرة.

ج- توصيات المعالجة في الورم الغدي النخامي: إن المرنان MRI أفضل من التصوير المقطعي المحوسب للتقييم (التصوير المقطعي المحوسب لا يظهر قاعدة الجمجمة وشدة المرض).

المعالجة الأساسية جراحية، ويستطب العلاج الإشعاعي عند حدوث نكس، وأكثر استطباب العلاج الإشعاعي شيوعاً هو حين يغزو الورم الجيب الكهفي أو الحيز فوق السرج.

معدل النكس بعد الجراحة عالٍ في الغدوم العياني الذي يزيد حجمه على (١,٥)سم.

حدث لدى ٢٠-٥٠٪ من المرضى المعالجين شعاعياً قصور نخامي شامل تطلب إعطاء علاج هرموني معاوض. ويلاحظ حدوث استجابة هرمونية تالية للعلاج الإشعاعي (في الأورام الفعالة هرمونياً) خلال سنة حتى ثلاث سنوات.

د- توصيات المعالجة في الورم السحائي: يشفى الورم السحائي بالاستئصال التام؛ باستثناء الورم الذي يصيب قاعدة الجمجمة أو الجيوب الوريدية الذي يتطلب علاجاً

شعاعياً متمماً بعد الجراحة.

هـ- توصيات المعالجة في الورم العصبي السمعي: معدل النكس بالاستئصال التام أقل من ٥٪ ويصل إلى ٦٠٪ بالاستئصال غير التام.

وقد حلت الجراحة الإشعاعية حالياً محل الجراحة وأدت إلى ضبط أكثر من ٨٠٪ من الحالات حتى (٢٠) سنة؛ ولكنها تسببت بحدوث ضعف العصب الوجهي في ١٠٪ من الحالات واعتلال عصب مثلث التوائم في ٢٥٪ من الحالات .

المقاربات العلاجية المختلفة التي تهدف إلى تحسين البقيا:

أ- المعالجة الإشعاعية العديدة الأجزاء hyperfractionated radiotherapy (HFRT) وتعني إعطاء الجرعة الإشعاعية اليومية مجزأة (مرتين مثلاً) وللفترة نفسها من الزمن التقليدي (بفاصل ٦ ساعات أو أكثر يومياً) للسماح بإصلاح الأذية المحرضة بالعلاج الإشعاعي وإتمام المعالجة بوقت أقصر.

تستخدم هذه المقاربة لمعالجة الأورام الدبقية فوق الخيمة وفي جذع الدماغ عند الأطفال والكهول.

ب- المعالجة ضمن الأجواف (المعالجة الكثبية brachytherapy): بزرع نظير مشع ضمن الورم.

ج- جراحة التوضيع التجسيمي الاشعاعية stereotaxy radiosurgery: تجرى بعدة تقنيات:

- إصدار فوتونات عالية الطاقة باستخدام المسرع الخطي.
- أو بإصدار أجسام مشحونة: مثل البروتونات أو الأيونات.

الفائدة مماثلة للمعالجة الكثبية، وهي تستخدم على نحو أكثر شيوعاً في معالجة الورم الدبقي عديد البؤر عالي الدرجة (طريقة غير باضعة) والورم الأرومي الدبقي. في حين أنها لا تستخدم في علاج الورم النجمي الكشمي (اللامصنع) والورم الدبقي المنخفض الدرجة.

التنخر الإشعاعي: تحرض حدوثه المعالجة الكثبية والمعالجة الجراحية الإشعاعية المجسمة، ينجم عنه حدوث أعراض سببها تأثير الكتلة في ٥٠٪ من مرضى الورم الدبقي مما يستوجب ضرورة استئصال الحطام المتنخر؛ لأن حدوثه يعوق تطبيق تقنيات العلاج الإشعاعي البؤري، ونادراً ما يحتاج المصابون بالانتقالات الدماغية إلى استئصال النخر جراحياً.

قد يضبط الكورتيزون الوذمة حول منطقة النخر لكنه يسبب مضاعفات في حالات الاستخدام المديد.

٣- المعالجة الكيميائية:

فائدتها محدودة في الأورام الدبقية؛ إذ لا تطيل معدل البقيا على نحو مهم.

والأدوية المفضلة هي: كارموستين (BCNU)، والبروكاربازين، وCCNU والليموستين، والفنكريستسن والتيموزولاميد Temodal.

ويمكن استخدام العوامل المضادة لتشكل الأوعية مثل التاليدوميد، والأضداد وحيدة النسيلة المضادة لعامل النمو البطاني الوعائي vascular endothelial growth factor (VEGF)، وهي البيفاسيزوماب bevacizumab (Avastin). غالباً ما يحدث النكس بعد العلاج ولا بد حينها من إعادة الاستئصال الجراحي وإجراء الجراحة الإشعاعية (المعالجة الإشعاعية البؤرية) واتباع نظام معالجة كيميائي جديد. وقد تعد المعالجة الكيميائية مقاربة علاجية مهمة في الأورام منخفضة الدرجة ومن دون معالجة إشعاعية (ويكون هدفها هنا تأجيل السمية المتشاركة مع تشعيع القحف) في حين تحتاج الأورام عالية الدرجة إلى المشاركة الإشعاعية والكيميائية.

أورام الدماغ الانتقالية:

الوقوع:

تحدث في ١٥٪ من السرطانات (وتكون في هذه الحال انتشاراً دموياً لسرطان جهازي) وخصوصاً أورام الرئة والثدي. يليها من الأورام التي تميل إلى الانتقال إلى الدماغ: الميلانوما وسرطان الكلية وسرطان الخصية، لكن ندرتها النسبية تفسر عدم شيوع الانتقالات الدماغية الناجمة عنها. وتتشارك الانتقالات الدماغية (من ورم غير رئوي) مع الأورام الرئوية في ٧٠٪ من الحالات. وتكون الانتقالات الدماغية وحيدة في ٥٠٪ من الحالات، والعديد منها يكون قابلاً للعلاج الجراحي الإشعاعي البؤري.

الأعراض والعلامات:

تعتمد على موقع الآفة، وهي مشابهة لأعراض كتلة شاغلة للحيز:

١- **الاختلاجات البؤرية** أو **العمهة** ترى في ١٥-٢٠٪ من الحالات، وتزداد نسبة حدوثها إلى ٥٠٪ في الانتقالات من منشأ ورم ميلانيني (وذلك بسبب طبيعتها النازفة).

٢- **الشلل النصفي والحبسة وعيوب ساحة الرؤية:** علامات شائعة في ٥٠ ٪ من الحالات.

٣- **الصداع** ويرى في ٥٠٪ ونادراً ما يكون العرض الوحيد.

٤- **تبدل الحالة العقلية** في ٧٥٪ ويتظاهر باضطراب وعي أو اضطراب الوظيفة المعرفية أو اضطراب حس في الانتقالات ثنائية الجانب، وقد يلتبس - حين يكون التظاهر الوحيد -

بالاعتلال الدماغي الإستقلابي.

الاستقصاءات:

تجرى في حالات خاصة كسرطان الرئة - وذلك لتقييم شدة المرض - بالتصوير المقطعي المحوسب أو التصوير بالرنين المغنطيسي (CT أو MRI). ويمكن القول بوجود انتقالات دماغية وقت التشخيص في ١٠٪ من حالات سرطان الرئة صغيرة الخلايا، ويحدث ٢٠-٢٥٪ من حالات الانتقالات الدماغية في أثناء المرض، لذلك فإن إجراء CT الدماغ ضروري قبل قرار الجراحة في أورام الرئة.

التشخيص:

يفيد التصوير المقطعي المحوسب في كشف الانتقالات في معظم الحالات (باستثناء الآفات الصغيرة الموضعة في الحفرة الخلفية). أما المرنان ففائدته أكثر في كشف عدد العقيدات الانتقالية وإصابة السحايا الرقيقة في التمييز بين النخر الإشعاعي ونكس الورم الأصلي.

معظم الآفات تكون زائدة الصدى، محاطة بوذمة، وتمتد ضمن المادة البيضاء ونادراً ما تصيب الجسم الثفني (عكس الأورام الأولية) أو تعبر الخط المتوسط. يكون المظهر غير نوعي ويلتبس بخراج أو خمج انتهازي، لذلك لا بد من تفسير CT أو MRI ضمن سياق حالة المرض السريرية.

الخزعة:

يعرف، بالتشريح المرضي للآفة الانتقالية، الورم الأولي المستبطن (الذي يبقى مجهولاً في ٥-١٣٪ من الحالات).

التصنيف والإنذار:

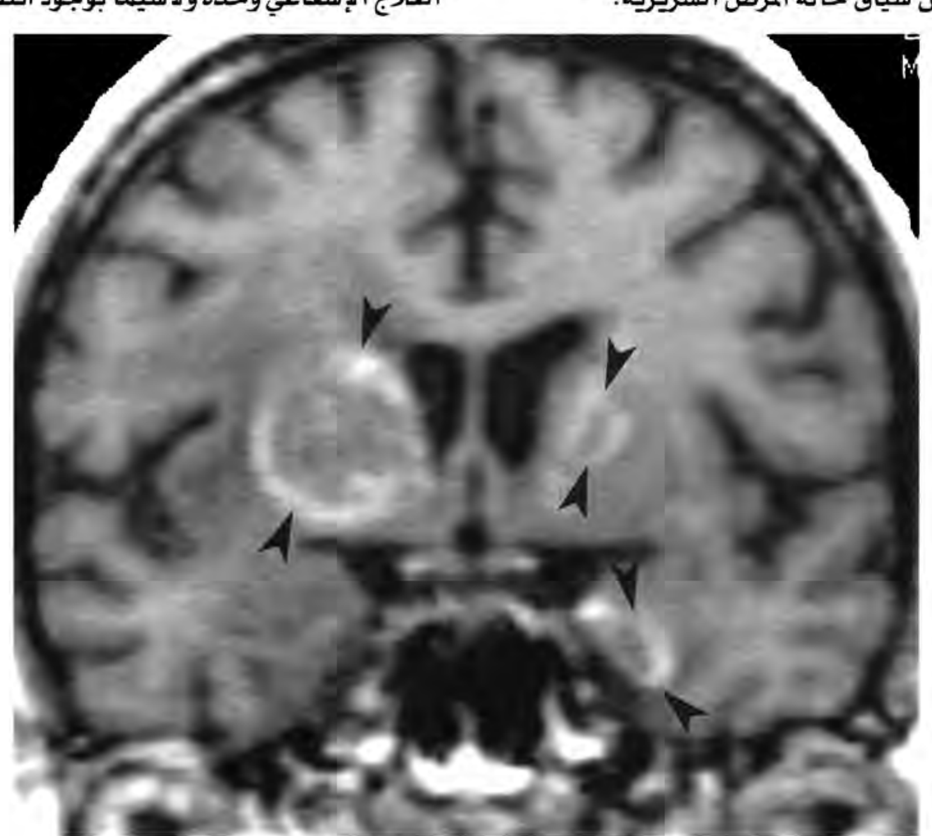
يكون معدل البقيا أفضل إذا كان عمر المصاب أقل من (٦٠) سنة، أو كانت الآفة وحيدة، وحين عدم وجود دليل على سرطان جهازي فعال يستطب الاستئصال الجراحي الجراحي أو الجراحة الإشعاعية المجسمة (متوسط البقيا نحو ١٠ أشهر)، ووجود الانتقال الدماغي يعني وجود سرطان جهازي منتشر أي سوء الإنذار (بقيا وسطية ٤-٦ أشهر فقط بعد العلاج الإشعاعي).

المعالجة:

١- **المعالجة الجراحية: تهدف** الجراحة **إلى:**

- إنقاص تأثيرات الكتلة والوذمة.
- استعادة الوظيفة العصبية أو الحفاظ عليها.
- إنقاص احتمال حدوث الاختلاجات.
- الحفاظ على مسارب السائل الدماغي الشوكي.
- إطالة البقيا.

فالاستئصال الجراحي المتبوع بعلاج شعاعي أفضل من العلاج الإشعاعي وحده ولاسيما بوجود انتقال وحيد؛ إذ إنه



الشكل (٧) الانتقالات الدماغية على الرنين المغنطيسي للدماغ

يطيل البقيا على نحو مهم. قد تكون الجراحة ضرورية لوضع التشخيص النسيجي وتخطيط العلاج عند عدم وجود مصدر واضح للانتقالات.

تفيد المعالجة الجراحية في إنقاص كتلة الورم ليصبح أكثر طواعية وحساسية للعلاج الإشعاعي أو الكيميائي المتمم؛ وإصلاح العيوب العصبية الناجمة عن انضغاط البنى الموضعية بالورم وإنقاص فرط الضغط القحفي.

معايير الاستطباب الجراحي في الانتقالات:

أ- حالة الورم الأولي: تستبعد الجراحة لمصلحة العلاج الإشعاعي التلطيفي حين وجود سرطان جهازي شديد منتشر (أي تكون البقيا المتوقعة محدودة).

ب- عدد الانتقالات: تستبعد الجراحة حين وجود نقائل عديدة لكنها قد تستطب في الانتقالات المتعددة المعندة على العلاج الإشعاعي (كما في الميلانوما وسرطان الكلية) وبوجود سرطان جهازي مستقر، وقد سهلت الجراحة المجسمة والموجهة بالتصوير استئصال الآفات المتعددة.

ملاحظة: تنكس ٢٠٪ من الانتقالات الوحيدة المستأصلة عند المرضى الذين طالت فترة البقيا لديهم، ويمكن في هؤلاء إجراء جراحة ثانية تهدف إلى استئصال النكس وإثبات التشخيص النسجي (استبعاد النخر الإشعاعي) وإعطاء علاج شعاعي ضمن الأجواف.

٢- المعالجة الإشعاعية:

يمكن إعطاء المعالجة الإشعاعية بجداول مجزأة مختلفة: (٢٠) غراي في خمسة جلسات: أو (٣٠) غراي في عشر جلسات: أو (٤٠) غراي في عشرين جلسة، ويستخدم الجدول الأطول بوجود سرطان جهازي محدود، أو انتقال وحيد مستأصل وذلك لاحتمال البقيا المديدة لدى هؤلاء المرضى.

تهدف المعالجة الإشعاعية إلى إزالة الأعراض العصبية (الصداع وتبدل الحالة العقلية وفقد الحركة) وتكون الاستجابة جيدة في نحو ٧٠-٨٠٪ من الحالات ولكن لفترة قصيرة.

أ- مقاربة الآفة الوحيدة:

- استئصال جراحي ثم علاج إشعاعي لكامل الدماغ، وهذا الإجراء يمكنه ضبط المرض من دون التأثير في البقيا الكلية.
- يفضل عدم إجراء العلاج الإشعاعي عند مريض كهل ومصاب بأورام مقاومة للأشعة (سرطان كلية مثلاً)؛ لأن تأثيراته السمية هنا أكبر من الفائدة المرجوة.

ب- مقاربة الآفات المتعددة:

- علاج إشعاعي لكامل الدماغ من دون جراحة.
- علاج إشعاعي (شوط ثان) بوجود انتقالات مترقية.
- علاج متزامن بالكورتيزون لتحسين الأعراض ريثما تبدأ



الشكل (٨) جهاز الجراحة الشعاعية

الاستجابة السريرية والإشعاعية للعلاج الاشعاعي.

٣- الجراحة الشعاعية Gamma knife:

● هي إجراء معزز للعلاج الإشعاعي لكامل الدماغ في الآفات العديدة أو الناكسة.

● يؤدي هذا الإجراء إلى ضبط الآفة الموضعي في ٧٣-٩٨٪ من الحالات وتحسن سريري مع نقص الحاجة إلى الكورتيزون (لكن الجراحة أفضل).

٤- المعالجة الكيميائية:

شأنها محدود في الانتقالات الدماغية سواء بعد الجراحة أم بعد العلاج الإشعاعي وخصوصاً في الانتقالات من سرطان الرئة غير صغيرة الخلايا. قد تستطب في الانتقالات الناكسة مع عدم إمكان إجراء علاج شعاعي لكامل الدماغ أو جراحة إشعاعية مجسمة. تفيد أكثر في الانتقالات الناشئة من أورام أولية حساسة للأشعة (أورام الرئة صغيرة الخلايا وأورام الثدي وأورام المشيماء).

ويتم اختيار المعالجة الكيميائية اعتماداً على فعاليتها ضد الورم الأولي ومدى عبورها الحاجز الوعائي الدماغي.

أورام الغدد الصم

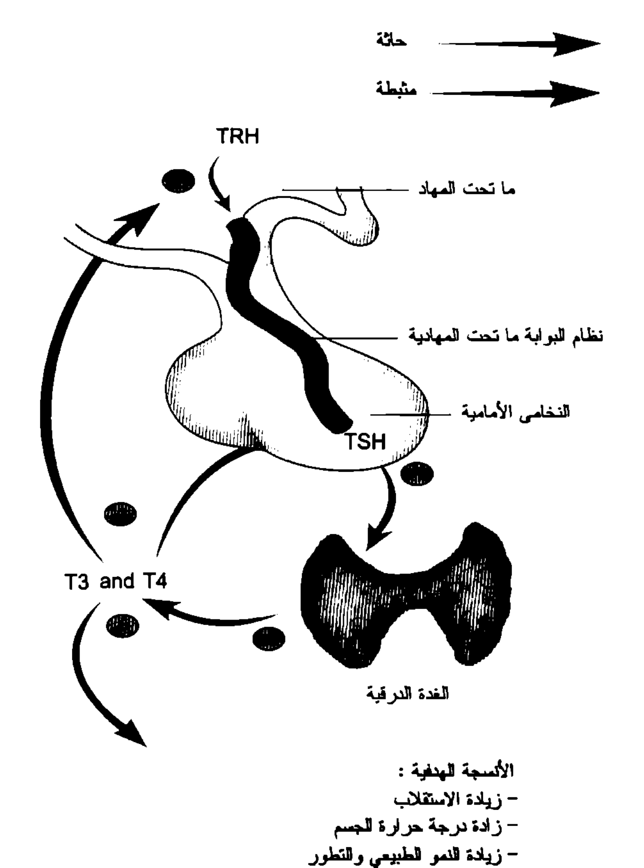
مجدي زين

أولاً- الغدة الدرقية thyroid gland:

خلل وظيفة الدرقية أكثر الاضطرابات الصماوية التي يشاهدها الأطباء، وكثيراً ما يترافق اضطراب وظيفة الغدة الدرقية وضخامتها ويطلق عليها اسم الدراق goiter (السلعة الدرقية)، ويعد اليوديد ركيزة تصنع هرمون الدرقية، ويبقى عوزه السبب الأكثر للدراق في العالم.

وغالبية المرضى المصابين بالدراق أسوياء الدرقية (دراق بسيط) ولكن قد يكونون مفرطي الدرقية (دراق سمي toxic) أو قاصري الدرقية.

وفي المناطق التي لا يزال نقص اليود فيها منتشراً يقال إن الدراق فيها متوطن endemic، أما إذا حدث دراق بسيط سوي الوظيفة في المناطق الغنية باليوديد فيدعى الدراق الفرادي sporadic ويعزى غالباً إلى عيوب ولادية في إنشاء هرمون الدرق. ومحدثات الدراق goitrogenic كالثيوكارباميدات thiocarbamide الموجودة في الملفوف واللفت وفول الصويا قد تحدث الدراق الفرادي أيضاً. قد تكون ضخامة الدرق متناظرة ومنتشرة (دراق بسيط وداء غريف وداء هشيموتو)، أو قد تكون غير متناظرة وعقيدية (دراق عقيدي وداء هشيموتو). يعد الدراق عموماً ضخامة معاوضة في الغدة الدرقية يتواسطها منبه الغدة الدرقية الـ TSH لتضمن إنشاء هرمون الدرق وإفرازه بكمية كافية ولتمنع حدوث قصور الدرقية. كما قد يكون الدراق تالياً لحدث مناعي ذاتي كما في داء هشيموتو وداء غريف. تعالج معظم الدراقات اللا سمية بتثبيط الـ TSH المستمر بالثيروكسين الذي يمنع زيادة التضخم ويؤدي في النهاية إلى تراجع الدراق.



يظهر الشكل العوامل المؤثرة في إفراز الغدة الدرقية وعملها

العقيدة الدرقية الوحيدة solitary thyroid nodule:

تصادف العقيدات الدرقية في نحو ٥٪ من عامة الناس. والعقيدة بؤرة متضخمة من الغدة تنجم عن عدة عوامل إلا أن العقيدات الوحيدة غالباً هي أورام غدية adenomatous حميدة. وبما أن نسبة صغيرة من هذه العقيدات سرطانية فعلى الممارس السريري أن يسعى إلى كشف هذه الحالات. يساعد عدد من العوامل كالقصة السريرية والفحص الفيزيائي وبعض التقنيات الخاصة على التفريق بين الحالات الحميدة والخبيثة، ويتعلق الأمر بعمر المريض وجنسه وما إذا كانت العقيدة وحيدة أم جزءاً من غدة عديدة العقيدات. فوجود عقيدة واحدة في شاب ترافقها بحة صوت وضخامة عقد لمفاوية يجعل احتمال الخباثة كبيراً فيها. كما يجب أن ينصح كل مريض مصاب بعقيدة درقية - مع قصة سابقة لتشعيع الرأس والعنق - بجراحة الدرق لأن هذه الآفات غالباً ما تكون خبيثة (نحو ٣٠٪).

يجرى تقليدياً لمعرفة حالة العقيدة الوظيفية تفرس الدرقية باليود المشع ^{123}I لكشف عدم تراكم اليود في العقيدة (عقيدة باردة) أو تراكم اليود على نحو متساوٍ في العقيدة (عقيدة دافئة warm) أو بمقدار زائد (عقيدة حارة hot) إذا ما قورنت بباقي الغدة. إن جميع العقيدات الدافئة والحارة حميدة تقريباً (٩٩,٨٪). ومعظم العقيدات الباردة حميدة (٩٠٪).

قد يكون المصابون بعقيدات حارة مفرطي الدرقية (ورم غدي سمي toxic)، وتعالج على نحو جيد باليود المشع ^{131}I، أو بالجراحة. لكن هذه العقيدات على نحو عام ليست مفرطة النشاط ويجب متابعتها جيداً لأن نحو ٣٠٪ منها تتحول في

النهاية إلى فرط نشاط درق. معظم العقيدات الوحيدة باردة (٨٠٪) ويمكن وضع التشخيص في معظم الحالات بوساطة الفحص الخلوي لنسيج درقي أخذ بالرشف بوساطة إبرة رفيعة (FNA) بوصفه إجراءً أولياً.

وقد أثبتت طريقة FNA أنها طريقة تشخيصية جيدة في تقييم العقيدات الدرقية، وأن القدرة على وضع تشخيص محدد بتطبيق هذه الطريقة البسيطة الآمنة قد أنقص الحاجة إلى إجراء جراحة درقية تشخيصية. تعالج الآفات الحميدة بالتثبيط بـ T4 فتتراجع العقيدة خلال ستة أشهر من المعالجة. وعلى نحو عام تبقى العقيدات القديمة ثابتة من دون أن يزداد حجمها، فإذا ازداد يجب أن يعاد تقييم العقيدة من جديد وأن تعالج بالطريقة المناسبة.

سرطانة الدرقية thyroid carcinoma:

سرطانة الدرق نادرة نسبياً وتقدر بنحو ١٪ من مجموع الأورام الخبيثة، كما أن معظم أنماط سرطانة الدرقية ذات خباثة ضعيفة الدرجة غالباً. وتشكل السرطانات الحليمية والجريبية نحو ٩٠٪ من مجموع سرطانات الدرقية في حين تشكل السرطانة اللبية والكشمية anaplastic باقي الإصابات، والأورام السرطانية في الغدة لا تكون بأحجام كبيرة ولا تسبب ألماً أو خللاً في وظائف الغدة الدرقية إلا في مراحلها المتأخرة جداً.

تقسم أورام الغدة الدرقية إلى:

١- **أورام جيدة التمايز**، وهي تتكون من خلايا سرطانية تشبه الخلايا الدرقية الأصلية (وهي الأكثر شيوعاً والأفضل في نتائجها).

٢- **أورام سيئة التمايز**، وهي تتكون من خلايا سرطانية مسخية لا تشبه الخلايا الدرقية الأصلية.

١- **سرطانات الدرقية جيدة التمايز** differentiated thyroid carcinoma (DTC) **وتُقسم إلى:**

أ- **السرطانة الحُليمية** papillary carcinoma ٦٠-٨٠٪.

ب- **السرطانة الجُريبية** carcinoma follicular ١٥-٣٠٪.

٢- **سرطانات الدرقية غير المتمايزة (أو سيئة التمايز)** undifferentiated thyroid carcinoma: وهي **أشد خطورة وتُقسم إلى:**

أ- **السرطانة اللبية** medullary carcinoma ٢-١٠٪.

ب- **السرطانة الكشمية** anaplastic carcinoma ١-١٠٪.

ج- **اللمفومة الدرقية** thyroid lymphoma ٢-٤٪.

١- **سرطانات الدرقية جيدة التمايز:**

أ- **السرطانة الحُليمية papillary carcinoma**: تصيب السيدات أكثر من الرجال وتقع ذروة الإصابات في العقد الرابع من العمر.

الصورة السريرية: ورم صغير أو عقيدة وحيدة داخل الغدة، غير مؤلم وترافقه أحياناً عقيدات لمفاوية في العنق أو يكون متعدد البؤر داخل الغدة لذلك لا يمكن استئصال الورم فقط.

ينتشر الورم عن الطريق اللمفاوي كما ينتشر أيضاً إلى الرئة والعظام ويمكن شفاؤه بالمعالجة باليود المشع إذا كان من النوع متعدد البؤر الصغيرة micronodular، أما الانتقالات الثانوية الوحيدة والكبيرة إلى الرئة فيمكن استئصالها جراحياً، والنوع المتعدد البؤر الكبيرة لا يمكن شفاؤه نهائياً ولكن يمكن السيطرة عليه بالعلاج باليود المشع بجرعات متكررة.

وينتقل إلى الدماغ بنسبة أقل ونتائجه سيئة وينصح بعلاجه باليود المشع.

الإنذار: إذا قورن بالأورام الخبيثة الأخرى عُدَّ من أفضلها من حيث فرص الشفاء التام حين تطبيق العلاج السليم.

العلامات التي تشير إلى صعوبة علاج هذا النوع:

- السن أكبر من ٤٠ سنة.
- الورم أكبر من واحد ونصف سم.
- الارتشاح في الأنسجة المحيطة بالدرق وهو يتطلب تجريف العقد اللمفاوية في العنق والأنسجة المحيطة المصابة وكشف العنق بالكامل في ناحية الورم.
- الانتقال البعيد: الرئة والعظام.
- ويكون الإنذار في الذكور أسوأ مما في الإناث لأن الورم ينتشر فيهم على نحو أسرع.

ب- **السرطانة الجُريبية follicular carcinoma**: تحدث في كل الأعمار، ولكن تقع ذروة حدوثها في العقد الخامس، وهي أكثر شيوعاً في النساء وقد قلت حالات هذا النوع بعد إضافة اليود إلى ملح الطعام في معظم بلاد العالم المتقدم.

الصورة السريرية: يظهر بشكل ورم أو عقيدة وحيدة في ٩٠٪ من الحالات ولكنه بخلاف النوع الحليمي قد يظهر في صورة بؤرة بعيدة في الرئة أو العظام قبل أن يظهر في الدرق.

علاج سرطانات الدرقية جيدة التمايز:

استئصال الدرق التام جراحياً وكل الأنسجة التي يرتشح بها المرض- مع كشف العنق واستئصال مجموعات العقد اللمفاوية في بعض الحالات - وتدمير كل الخلايا السرطانية المنتشرة في أي بؤرة بعيدة في الجسم باليود المشع العلاجي الذي يعطى بشكل محلول أو محافظ (كبسولات) تحتوي عليه بجرعة ١٠٠ ميلي كوري.

يحضر اليود المشع ١٣١ بشكل محلول يوديد الصوديوم ويؤخذ عن طريق الفم في مراكز متخصصة حيث يتم حجر المريض فترة ٣-٥ أيام للوقاية الشعاعية وللسيطرة على أي مضاعفات، ويجب عدم مخالطة الآخرين وخصوصاً الأطفال والحوامل مدة أسبوعين بعد العلاج.

٢- سرطانات الدرقية غير المتمايزة (أو سيئة التمايز):

أ- السرطانة اللبية medullary carcinoma: وهي أخطر من الأنواع السابقة وأقل شيوعاً منها، وتمثل ٧٪ من جميع أورام الغدة الدرقية وتحتاج إلى جراحة أصعب بكثير من الأنواع الأخرى. تنشأ من الخلايا -C المسؤولة عن إفراز هرمون الكالسيتونين وهو من الهرمونات المنظمة لعنصر الكلسيوم في الدم، ويكون ٢٥٪ من هذه الأورام عائلياً و٧٥٪ غير عائلي.

النوع العائلي: يحدث بمفرده أو يترافق وأوراماً في الغدد الصم الأخرى **وله نوعان:**

● **النوع الأول: متلازمة الأورام الغدية المتعددة نمط ٢ أ (MEN IIa)؛ ويشمل** فرط تصنع الكظرين، والفيوكروموسيتوما، وفرط نشاط جارات الدرق، وداء هرشبرنج Hirschsprung.

● **النوع الثاني: متلازمة الأورام الغدية المتعددة نمط ٢ب (MEN IIb):** منها الورم السرطاني خارج الغدة الدرقية، وورم القواتم (فيوكروموسيتوما)، ووجه مارفانوئيد Marfanoid face، وزيادة مرونة المفاصل، وأورام عصبية في اللسان والأغشية المخاطية والملتحمة.

في النوع العائلي: يجب استئصال الغدة الدرقية بالكامل وقائياً - بعد التشخيص الجيني- ويجرى الاستئصال في سن السادسة للنوع ٢أ وفي سن الطفولة للنوع ٢ب.

النوع غير العائلي: يظهر في شخص واحد من دون أن يكون من عائلة مصابة وهو الأكثر شيوعاً.

العلاج: الجراحة هي الحل الوحيد وتحتاج إلى مهارة وخبرة كبيرة، وقد تجرى على **مراحل متعددة** تستؤصل فيها الغدة الدرقية استئصالاً تاماً مع استئصال العقد اللمفاوية بالكامل في الجزء الأوسط من العنق واستئصال جارات الدرق وزرعها في الجسم لتعمل بعد عدة أسابيع.

ب- السرطانة الكشمية anaplastic carcinoma: أندر الأنواع حدوثاً وأشدها خطورةً وفتكاً، إذ ينمو الورم بسرعة كبيرة جداً وينتشر موضعياً في الرقبة وبعيداً في الجسم، ويحتاج إلى علاج كيميائي وشعاعي قبل الجراحة وبعدها، وللجراحة شأن محدود لأن الاستئصال الشافي غير محتمل، وقد تحتاج بعض الحالات إلى فغر الرغامى بسبب انسداد الطرق الهوائية بالورم.

ج- لمفومة الدرقية thyroid lymphoma: تحدث فقط في داء هاشيموتو (قصور الدرق المناعي) وبنسبة بسيطة من المصابين. وكل مريض بداء هاشيموتو يصاب بزيادة سريعة في حجم الدرق، ويجب أخذ خزعة أولى لتمييز اللمفوما من النوع الكشمي، وحين كشف اللمفومة في الدرقية بمرحلة مبكرة يمكن علاجها والشفاء منها.

ثانياً- الغدد جارات الدرقية (الدريقات) parathyroid gland:

فرط نشاط الدريقات:

ويقسم إلى أولي وثانوي، ينجم فرط نشاط الدريقات الأولي عن فرط إفراز PTH الذي يسبب بدوره فرط كلسيوم الدم (فرط الكلسمية) الذي يتمثل بمرض عظمي شديد وحصيات بولية متكررة، وهو مرض شائع في النساء متوسطات العمر والمسنات. أهم المسببات الورم الغدي الدريقي الوحيد في ٨٠-٩٠٪ من حالات فرط الدريقات، وفرط تصنع الدريقات في ١٠-٢٠٪ من حالات فرط الدريقات، أما السرطان فنادر. وسبب فرط نشاط الدريقات الثانوي هو متلازمة MEN التي تستهدف الدريقات غالباً.

الأعراض السريرية لفرط الدريقات أعراض هضمية أو عصبية أو كلاهما حين ارتفاع الكلسيوم أكثر من ١١-١٢ملغ/ ١٠٠مل. ومن التظاهرات الكلوية فرط الكلسمية وما ينجم عنه من تشكل الحصيات البولية. وقد يترسب الكلسيوم داخل البارانشيم الكلوي ويؤدي إلى قصور الكلية. أما التظاهرات الهيكلية فتحدث بفرط الـ PTH الذي يزيد من معدل ارتشاف العظم وحدوث ما يسمى التهاب العظم الليفي الكيسي الذي تشمل أعراضه الألم العظمي والكسور ومناطق من الانتفاخ والتشوه متوضعة في العظام المصابة.

معالجة أورام الدريقات: تكون باستئصال الورم الغدي الوحيد، وحين وجود فرط تصنع في الدريقات يمكن استئصال ثلاث دريقات وجزء من الرابعة. ومن الشائع حدوث نقص كلسمية عابر بعد الجراحة؛ لأن الدريقات السوية المتبقية ما زالت مثبطة تحت تأثير فرط الكلسمية قبل الجراحة.

١- المعالجة الدوائية:

● **زيادة تناول السوائل:** يسهم في تقليل فرط الكلسمية.

● **تناول الفوسفات فموياً:** بجرعات ١-٢غ يومياً يقلل مستوى كلسيوم المصل غالباً.

● **الإستروجين:** ينقص قليلاً من المستويات المرتفعة للكلسيوم من خلال إنقاص ارتشاف العظم.

٢- المعالجة الإسعافية: تتوجب عند وصول مستوى الكلسيوم إلى (١٣-١٥ملغ/١٠٠مل)، وأساسها إعطاء محلول ملحي وريدياً بجرعات ٤-٦ ليتر يومياً مع جرعات كبيرة من الفيوروسميد ما يزيد طرح الكلية للكلسيوم وينقص مستواه في المصل.

إعطاء مركبات البيسفوسفانات مثل pamidronate وetidronate التي تثبط الخلايا ناقضات العظم وبالتالي تثبط ارتشاف العظم مما يسبب خفض كلسيوم المصل خلال ١-٧ أيام.

ثالثاً- غدة الكظر adrenal gland:

الغدتان الكظريتان بنيتان تتوضعان خلف الصفاق عند القطب العلوي لكل كلية، تتضمن كل منهما عضوين صماويين محددين: القشرة الخارجية وتفرز الهرمونات الستيروئيدية، واللب الداخلي الذي يعد جزءاً من الجملة العصبية الودية ويفرز الكاتيكولامينات.

١- أورام قشر الكظر (السليمة والخبيثة):

تسبب فرط نشاط قشر الكظر. وفيما يلي **متلازمات فرط نشاط قشر الكظر:**

أ- متلازمات زيادة القشرانيات السكرية (متلازمة كوشينغ)، وسببها: زيادة تنبيه الحاثة القشرية: اضطراب وطائي نخامي (داء كوشينغ) أو إفراز حاثة قشرية منتبذ (سرطانة الرئة صغيرة الخلايا، الداء السرطاوي)، أو ورم كظري أولي (ورم غدي أو سرطانة) أو المعالجة بالقشرانيات السكرية.

ب- زيادة القشرانيات المعدنية وسببها: ورم غدي منتج للألدسترون أو سرطانة كظرية أو فرط تنسج كظري في الجانبين.

المعالجة: تعتمد معالجة متلازمة كوشينغ على معالجة سببها؛ وتعد الجراحة الدقيقة عبر الوتدي المعالجة المفضلة في المصابين بأورام غدية نخامية، ويفيد تشعيع النخامى باستعمال المصادر الشعاعية التقليدية أو أشعة الجزيئات الثقيلة في كثير من الحالات.

ويعالج المصابون بأورام كظرية أولية باستئصال الكظر المصاب جراحياً، ويجب استئصال ورم الكظر حتى عند المصابين بالسرطانة (حيث الشفاء نادر) في محاولة لضبط فرط الكورتيزولية.

وتستطب الجراحة في المصابين بمتلازمة إفراز الحاثة القشرية المنتبذ الناجمة عن أورام موضعة مفرزة للحاثة القشرية، وكثيراً ما يكون العمل الجراحي شافياً في المصابين بأورام حميدة مفرزة للحاثة القشرية كالكارسينوئيد القصبي وورم القواتم وورم التوتة thymoma، أما في المصابين بخباثات منتبذة أدت إلى نقائل وكذلك فيمن لديهم سرطانة كظرية غير قابلة للجراحة فقد يفيد تطبيق التثبيط الدوائي لإفراز الكورتيزول كالميتوتان mitotane، والأمينو غلوتيثيمايد aminoglutethimide، والميترابون metyrapone.

٢- الألدوسترونية الأولية primary aldosteronism:

يعزى فرط إنتاج الألدسترون المستقل من غدة الكظر في متلازمة الألدوسترونية الأولية إلى ورم غدي حميد أو سرطانة أو فرط تنسج عقدي منتشر في الجانبين، وتشكل الأورام الغدية نحو ٧٥-٨٥٪ من الحالات، وتعزى في أقل من ١٪ إلى سرطانة وظيفية، وينجم الباقي ١٥-٢٥٪ عن فرط تنسج في الجانبين.

التشخيص والمعالجة: من المهم تشخيص الألدوسترونية الأولية في أثناء تقييم ارتفاع الضغط لأنها شكل من أشكال ارتفاع الضغط القابل للشفاء. إن الدافع الرئيسي للتفريق بين الورم الغدي المنتج للألدسترون وفرط التنسج في الجانبين هو انتقاء المعالجة الأنسب، إذ إن استئصال الكظر وحيد الجانب يشفي نحو ٧٠٪ من الحالات الناجمة عن الورم الغدي في حين لا يتحسن ارتفاع الضغط في معظم حالات فرط التنسج حتى يستأصل الكظران.

ذكرت عدة طرائق كيميائية حيوية لتمييز الورم الغدي من فرط التنسج، وتساعد التقنيات الحديثة الخاصة (التفرس باليود كولسترول، والتصوير المقطعي المحوسب، وقثطرة الوريد الكظري) على تحديد موضع الورم الغدي وعلى تمييزه من فرط التنسج في الجانبين.

٣- أورام لب الكظر (ورم القواتم pheochromocytoma):

ورم القواتم ورم مهم قليل الحدوث ينمو على حساب الخلايا أليفة الكروم، وقد يحدث في أي عقدة ودية في الجسم. ينشأ أكثر من ٩٠٪ من هذه الأورام في لب الكظر، وترافق أغلبَ أورام القواتم خارج الكظرية عقد ودية في المنصف أو في البطن، قد يحدث ورم القواتم الكظري في الجانبين أو يكون متعدداً في نحو ٥-١٠٪ من الحالات، وقد يكون لدى هؤلاء المرضى سرطانة درق لبية ومظاهر أخرى لمتلازمة الأورام الغدية المتعددة نمط ٢ (متلازمة سيبل Sipple's syndrome).

تعتمد المظاهر السريرية لورم القواتم على نوع

الكاتيكولامين السائد المفرز من الورم، ولما كان النورابنفرين vanillylmandelic هو المنتج الرئيسي في معظم هذه الأورام فإن فرط الضغط الشرياني هو المظهر السريري الأكثر مشاهدة، وقد تحدث إضافة إلى فرط الضغط الثابت نوبات وصفية يحدث فيها إطلاق الكاتيكولامين على نحو مفاجئ يؤدي إلى لوحة سريرية مؤلفة من ارتفاع الضغط المرافق للخفقان والصداع والشحوب والتعرق والبيغ flushing والقلق.

التشخيص والمعالجة: يثبت التشخيص بكشف زيادة مستويات الكاتيكولامينات أو مستقلباتها الرئيسية الميتانفرين والفانيليل مانديليك وحمض VMA في البلازما أو البول.

يقيس ورم القواتم - ولاسيما الذي ينشأ من لب الكظر- عدة سنتمترات حين ظهور الأعراض ويمكن أن يكشف بتصوير البطن المقطعي المحوسب، وقد يكون كشف الورم في العقد الودية في غياب الورم الكظري الواضح صعباً، وتحدد طريقة التفرس بالنظائر المشعة باستعمال ^{123}I metaiodobenzylguanidine مواضع الأورام الصغيرة.

تستأصل أورام القواتم جراحياً إذا أمكن، وقد حسّن استعمال إحصار الفعل الأدريناليني قبل الجراحة من معدل المراضة والوفيات بوضوح.

قد تستمر المعالجة الدوائية فترة طويلة في المصابين بأورام غير قابلة للجراحة أو بوجود نقائل لورم القواتم. وقد يكون لمركب ألفا - مثيل تيروزين بعض الفائدة في تخفيف إفراز الكاتيكولامين من النسيج الورمي.

رابعاً- الأورام السرطاوية carcinoid:

تنشأ الأورام السرطاوية من الخلايا المعوية أليفة الكروم enterochromaffin cells التي هي جزء من الخلايا الغدية العصبية neuroendocrine cells المنتشرة في أنبوب الهضم.

تفرز الأورام السرطاوية عدداً متبايناً من المواد أهمهاوأكثرها شيوعاً: السيروتونين 5-HT الذي يحدث المتلازمة السرطاوية المدرسية التي تشمل الاحتقان والبيغ flushing والإسهال وتشنج القصبات ومن ثم الآفات القلبية الدسامية. ويعتمد خبث الورم على حدوث الانتقالات التي تختار العقد اللمفاوية والكبد وأقل من ذلك العظام. يراوح إنذار هذه الأورام على نحو كبير اعتماداً على موقع الورم ودرجة انتقاله حين وضع التشخيص. وتبلغ نسبة البقيا لخمس سنوات ٦٣٪.

قسمت هذه الأورام إلى ثلاثة أصناف رئيسية اعتماداً على الشكل النسجي والخبث:

- ورم جيد التمايز سليم أو ذو خباثة غير مؤكدة.
- ورم جيد التمايز مع درجة خباثة منخفضة.
- ورم سيئ التمايز وخباثة عالية.

التشخيص: يعتمد تشخيص الكارسينوئيد تقليدياً على معايرة المطروح البولي خلال ٢٤ ساعة من المشتق الاستقلابي للسيروتونين 5-HIAA، أما مستويات سيروتونين الصفيحات فهي أكثر حساسية وتكون مفيدة حين وجود أورام تفرز كميات ضئيلة من السيروتونين. إلا أن أكثر الواسمات الحيوية حساسية للكارسينوئيد هو chromogranin A، وهو بروتين سكري يخزن ويتحرر من الخلايا الغدية العصبية وحساسيته من ٨٧-١٠٠٪، ولكنه غير نوعي بسبب الإيجابية الكاذبة التي تصادف عند وجود قصور كلوي أو كبدي أو داء معوي التهابي أو حين الاستعمال المزمن لمثبطات مضخة البروتون ولكنه مفيد جداً لمتابعة النكس.

والتصوير المقطعي المحوسب هو أكثر الطرائق استعمالاً لكشف الكارسينوئيد ونقائله، ولكن حساسيته منخفضة في كشف الورم الأولي إلا أنه أكثر فائدة لكشف النقائل ولاسيما الكبدية منها، ولتقنية التصوير النووي شأن أساسي في تحديد موقع الأورام مثل التصوير الومضاني لمستقبلات السوماتوستاتين somatostatin receptor scintigraphy (SRS) أو الومضان بالأكتريوتيد octreotide scanning. إذ إن معظم الأورام تمتلك مستقبلات للسوماتوستاتين أو مماثلاته.

التدبير: الطريقة المفضلة للعلاج هي الاستئصال الجراحي وتعتمد درجته على حجم الورم وموقعه، ويعتمد الإنذار بعد إجراء الجراحة على موقع الورم الأولي ودرجة الورم وشكله النسيجي.

يستخدم الأكتريوتيد أو اللانريوتيد lanreotide لمعالجة الأعراض إذ تقفل هذه الأدوية مستقبلات السوماتوستاتين. ويمكن استخدام الأكتريوتيد أو اللانريوتيد الموسوم بالعناصر المشعة لمعالجة الكارسينوئيد (^{90}Y-DOTA-lanreotide، ^{177}Lu-DOTA-octreotide).

يمكن استخدام المعالجة الشعاعية لتدبير النقائل الدماغية أو للسيطرة على الألم. كما يمكن إعطاء الإنترفيرون-ألفا (IFNα) مضاداً لنمو الورم. وتستطب المعالجة الكيميائية حين إخفاق المعالجات الأخرى.

خامساً- الأورام الغدية الصماوية المتعددة multiple endocrine neoplasia:

هي متلازمات وراثية تنتقل بشكل صفة جسدية سائدة

وهي نادرة الحدوث، وتتميز بفرط التنسج وتشكل الأورام الغدية أو الأورام الخبيثة في عدة غدد. وهي **تقع ضمن مجموعتين:**

١- MENI **متلازمة ويرنر** (Werner's syndrome):

- فرط الدريقات الأولي.
- أورام النخامى.
- أورام المعثكلة (مثل الورم الجزيري والورم الغاستريني).

٢- MENII **متلازمة سيبل**(Sipple's syndrome):

- فرط الدريقات الأولي.
- السرطانة اللبية في الدرقية.
- ورم القواتم.

يجب التفكير بمتلازمات الـ MEN في كل المرضى الذين لديهم اضطرابان أو أكثر مما له علاقة (مثل فرط كلسيوم الدم وورم النخامى) وفي المرضى المصابين بأورام وحيدة ويذكرون وجود أورام غدية صماوية أخرى في عائلاتهم.

وقد أصبح التشخيص الجيني الدقيق حالياً متوافراً لكلا المتلازمتين. يوصى الأقارب المصابون بـ MENII باستئصال الدرقية thyroidectomy الوقائي في عمر مبكر لمنع حدوث السرطانة اللبية في الدرقية، وإجراء التحري الكيميائي الحيوي من أجل باقي التظاهرات.

أورام الرأس والعنق

نضال أسطفان

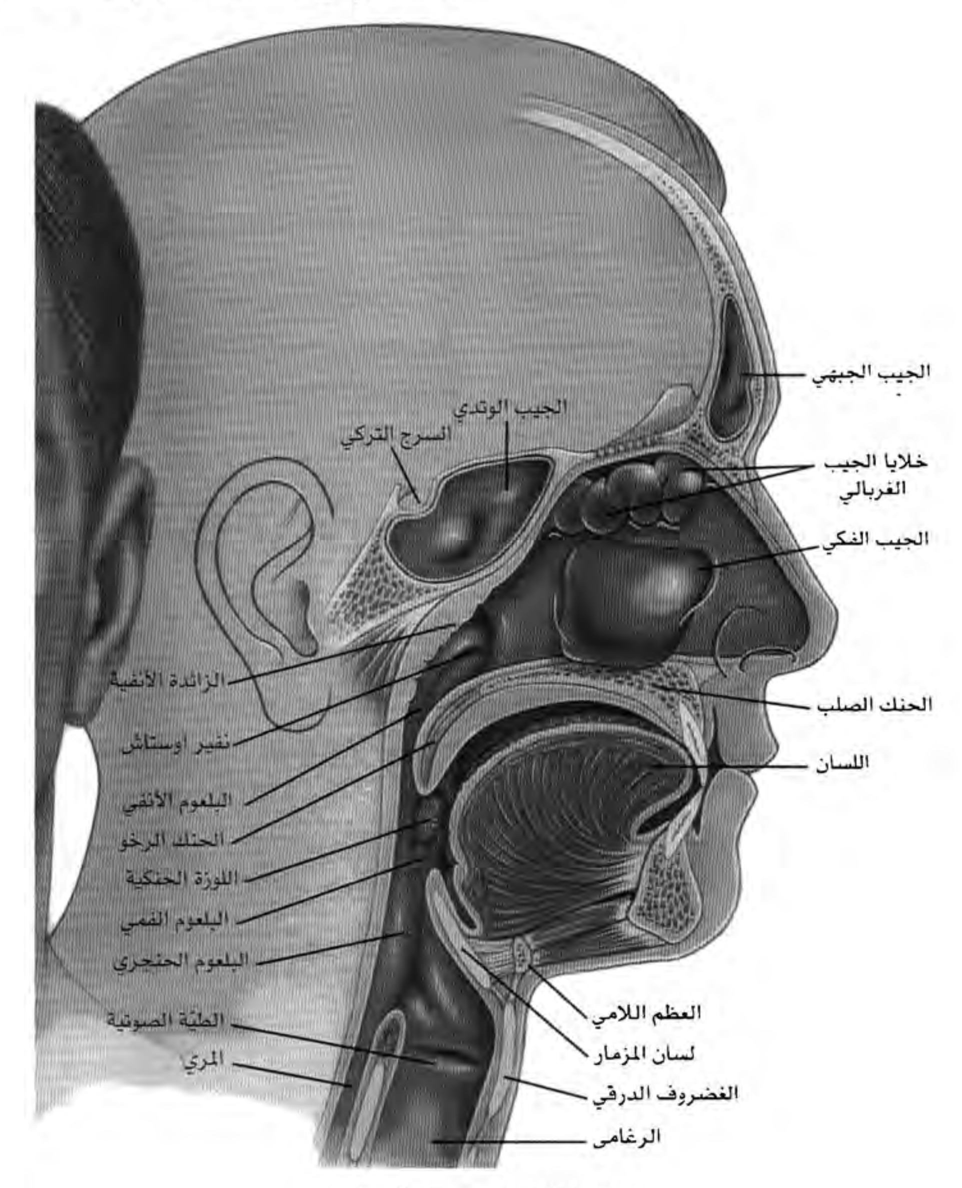
تشمل أورام الرأس والعنق head and neck tumors الأورام شائكة الخلايا في البلعوم والحنجرة والجيوب الفكية والغربالية والشفة وجوف الفم والغدد اللعابية في الرأس. وأورام الغدة الدرقية والعقد اللمفاوية الانتقالية المجهولة المنشأ في العنق.

تتشابه الأورام شائكة الخلايا في معظم أمورها، مع مراعاة خصوصية التوضع التشريحي طبعاً، ومع بعض الاختلاف في أورام البلعوم الأنفي والغدد اللعابية التي ستشرح في حينه.

الوبائيات:

تؤلف أورام الرأس والعنق نحو ٣٪ من مجموع الأورام، ثلثها في النساء، يحدث معظمها فوق سن الأربعين ما عدا أورام الغدد اللعابية والبلعوم الأنفي التي تحدث في سن مبكرة. يعد التدخين بأشكاله والكحول من العوامل المسببة، كما أن لهما تأثيراً تآزرياً بعضها مع بعض.

لبعض الفيروسات شأن في نشوء بعض أورام الرأس والعنق مثل فيروس الورم الحليمي البشري human papilloma virus (HPV) في أورام البلعوم الفموي عند صغار السن، وفيروس



الشكل (١) شكل ترسيمي للرأس والعنق

ايبشتاين- بار Epstein- Barr في أورام البلعوم الأنفي.

وأظهرت الدراسات الحديثة علاقة الجينات والواسمات الجزيئية molecular markers بهذه الأورام.

الانتشار:

الانتقالات البعيدة غير شائعة حين تشخيص المرض بل تحدث متأخرة في سيره الطبيعي. الانتقالات الأكثر شيوعاً هي إلى العقد اللمفاوية الرقبية التي تنتظم في خمسة مستويات.

- **المستوى الأول (I)**: يشمل العقد تحت الذقن وتحت الفك.
- **المستويات ٢-٤ (IV-II)**: تشمل عقد الوداجي الباطن الداخلية.
- **المستوى الخامس (V)**: يشمل المثلث الخلفي.

ومن مكان العقد الرقبية المصابة يمكن توقع مكان الورم الأولي، فمثلاً أورام الشفة وحول الفم تنتقل مبدئياً إلى المستوى الأول في حين تميل أورام الحنجرة والبلعوم للانتشار إلى المستويين ٢ و٣.

التشريح المرضي:

تنشأ معظم الأورام من النسيج الظهاري epithelium وتكون على شكل كارسينومات حرشفية الخلايا أو أحد أنواعها مثل الأورام الظهارية اللمفاوية lymphoepithelioma كارسينوما مغزلية الخلايا spindle cell أو الكارسينوما غير المتمايزة undifferentiated.

وتؤلف أورام الغدد اللعابية وغيرها من الأورام الخبيثة والسليمة بقية الأورام.

تحديد المرحلة (staging):

تُعتمد التصنيفات المعروفة مثل TNM وAJCC، وهي تعتمد على حجم الورم الأولي والانتقالات العقدية الناحية والانتقالات البعيدة وذلك بعد الفحص السريري والفحوص المخبرية والشعاعية اللازمة لتقييم الحالة.

فتحديد المرحلة حين التشخيص هو أهم عامل لمعرفة الإنذار وتحديد متوسط مدة البقيا median survival. تعني المرحلة ١ و٢ وجود ورم أولي صغير نسبياً من دون انتقالات عقدية، وتعني المراحل ٣ و٤ أوراماً أولية كبيرة قد تجتاح النسج المجاورة أو تنتقل إلى العقد الناحية. إجمالاً معدل البقيا في المراحل ٣ و٤ هو نصف ما هو في المراحل ١ و٢.

المعالجة والتدبير:

المعالجة معقدة على نحو عام، فمكان الورم وامتداده والتشريح المرضي وحالة المريض العامة تحدد العمل الجراحي المناسب ونوعية المعالجة الشعاعية وكيفيتها والمعالجة الكيميائية.

إن المعالجة الجراحية والشعاعية هي الطرق العلاجية الشافية الوحيدة التي تستطب في المراحل الأولى (١ و٢)، وتقدر بنحو ٤٠٪ من الحالات. أما المعالجة الكيميائية فهي غير شافية بذاتها، لكنها قد تعزز تأثير المعالجة الشعاعية حين إعطائها بالمشاركة في الحالات المتقدمة (٣ و٤)، كما تستعمل بوصفها معالجة ملطفة حين النكس وفي النقائل البعيدة وهي تقدر بنحو ٦٠٪ من الحالات.

يتطلب وضع خطة المعالجة وتدبير العقابيل الحادثة بعدها جهود جميع المختصين والخبراء في المعالجات المختلفة وتأهيل المريض للعودة إلى حياة أقرب ما تكون إلى الطبيعية.

١- الجراحة:

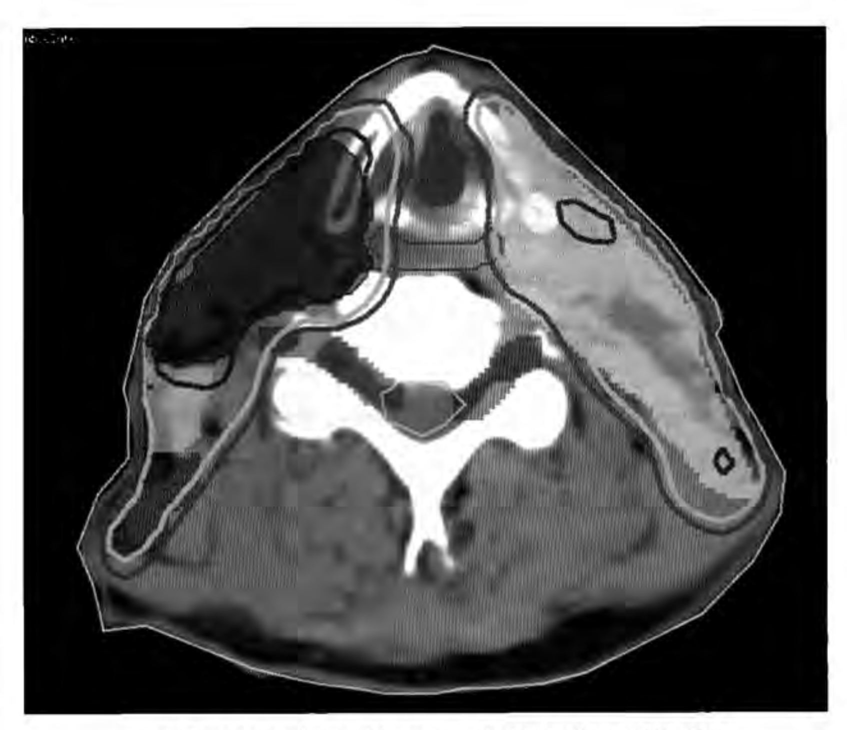
إن قابلية إجراء الجراحة لأورام الرأس والعنق أو عدم قابليتها غير واضحة الحدود، فخبرة الجراحين والدعم المقدم لهم من قبل أطباء الترميم والمعالجين الفيزيائيين ومختصي التعويضات تؤثر كثيراً في الاستطباب. كما أن هنالك حالات يرفض فيها المريض الجراحة أو يختار طريقة أخرى (معالجة إشعاعية + كيميائية) حين توافرها وبنتائج مماثلة للجراحة.

بعد استئصال الورم الأولي على الجراح أن يقرر إذا كان هنالك ضرورة لإجراء تجريف عنق ونوعه ويتوقف هذا على مواصفات الورم الأولي والتشريح المرضي ووجود عقد رقبية سريرياً. يكون التجريف إما جذرياً radical وإما معدلاً modified وإما انتقائياً selective، ويعتمد ذلك على مكان العقد الانتقالية المتوقعة، أما حين وجود عقد سريرية فيجب أن يكون التجريف جذرياً. كما يجرى تجريف العنق بعد المعالجة الشعاعية لعقد كبيرة سريرياً حين بقاء قسم منها بعد المعالجة.

تستطب المعالجة الداعمة (المساعدة) adjuvant حين وجود ارتشاح ورمي خارج العقد اللمفاوية أو حواف استئصال غير حرة أو عقد لمفاوية مصابة أو ارتشاح وعائي لمفاوي أو حول الأعصاب وذلك بإجراء معالجة إشعاعية كيميائية بعد الجراحة.

٢- المعالجة الإشعاعية:

الطريقة المثلى في المعالجة الإشعاعية هي إعطاء الجرعة الشعاعية العظمى المطلوبة ضمن الهدف (الورم وامتداده)، وأقل ما يمكن من الأشعة خارج الهدف وذلك للحفاظ على سلامة النسج الطبيعية المجاورة ولاسيما الحساسة منها مثل

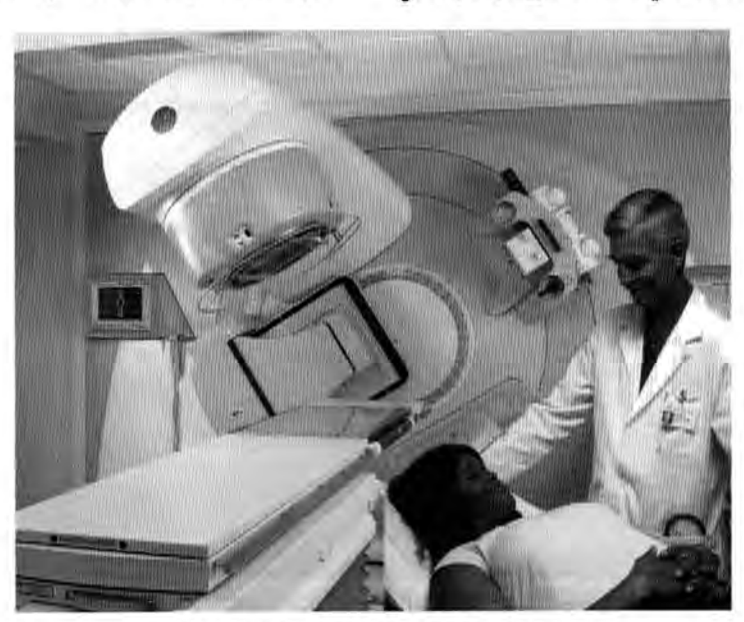


الشكل (٢) التخطيط الشعاعي عند مريض مصاب بورم في الحنجرة.

العين والنخاع الشوكي في معالجة أورام الرأس والعنق.

المعالجة الإشعاعية هنا معقدة جداً وتحتاج إلى فريق متكامل وخبير بجميع أفراده لإنجاز علاج جيد. يضم هذا الفريق الطبيب المعالج الذي عليه أن يحدد الهدف المعالج والأعضاء الحساسة وتفاصيل الجرعة الشعاعية، والفيزيائي الطبي الذي عليه أن يساعد في تحديد ساحات المعالجة ونوعية الأشعة، مع الطبيب طبعاً، ومختص غرفة الحمايات والقوالب وذلك لصنع الأقنعة التي تحفظ المريض ثابتاً في أثناء المعالجة لإعطائها يومياً بالوضعية نفسها وكذلك لحماية الأماكن الحساسة، وأخيراً الفنيين العاملين على أجهزة المعالجة الإشعاعية لتنفيذ كل ما سبق بالاستعانة بتقنيات الحاسوب الحديثة.

كذلك يجب التنويه بأهمية استعمال الأجهزة الحديثة المتطورة كالمسرعات الخطية وأنواع الأشعة المختلفة لإعطائها بالعمق أو على سطح الجلد بحسب الحالة، وتوافر طرق حديثة للمعالجة مثل المعالجة الثلاثية الأبعاد والـ IMRT.



الشكل (٣) جهاز المعالجة الإشعاعية ثلاثية الأبعاد

تكون المعالجة الإشعاعية إما أولية وإما متممة بعد الجراحة مع المشاركة بالعلاج الكيميائي أو من دون ذلك، وذلك طبعاً بحسب موضع الورم الأولي ومواصفاته وظروف المريض السريرية وطرائق المعالجة المتبعة في المركز المعالج إذ إن هناك خلافات أو فوارق في الممارسة بين المدارس المختلفة باختلاف الدول أو ضمن الدولة الواحدة ومؤسساتها المختلفة.

تستطب المعالجة الإشعاعية بعد الجراحة اعتماداً على مرحلة الورم والتشريح المرضي والمعطيات المتوافرة بعد الجراحة. عموماً يكون ذلك في حالات الخطورة القليلة التي تشمل عقداً مصابة من دون اختراق المحفظة، أو ارتشاحاً وعائياً لمفاوياً أو حول الأعصاب.

عملياً بعد تقييم حالة المريض على نحو كامل يصنع له قناع من اللدائن وذلك لتثبيت الرأس في الوضع المناسب طوال فترة العلاج، ولتجنب وضع علامات على جلد الرأس. ثم يجرى له دراسة على المحاكي (المشباه) simulator وجهاز التصوير المقطعي المحوسب أو التصوير بالمرنان مع نقل المعلومات إلى جهاز خاص لرسم المعالجة وتنظيمها بالطرق الحديثة ومن ثم نقل المعلومات كاملة بعد تحديد كل المعطيات إلى جهاز المعالجة (المسرع الخطي) حيث يتم تنفيذ العلاج بالشكل الدقيق كل مرة.

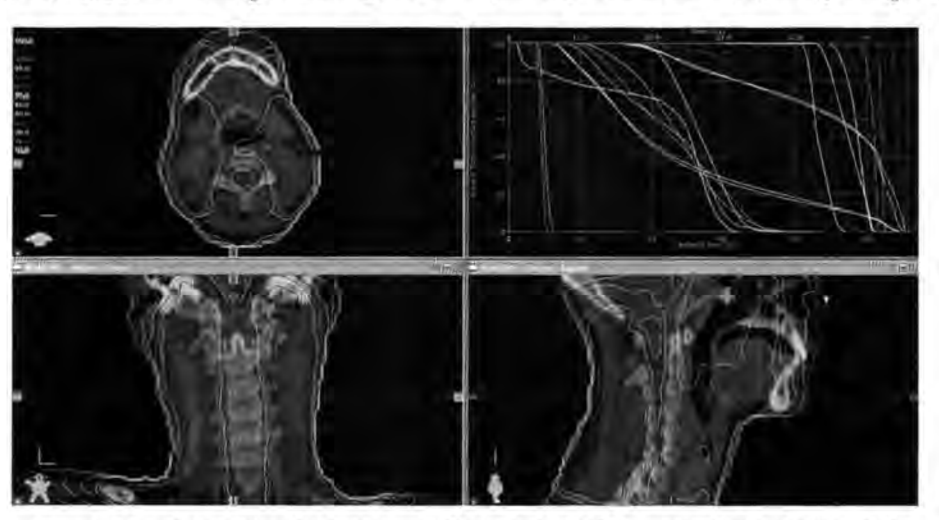
تقوم المعالجة المدرسية على إعطاء خمس جلسات أسبوعياً وبمعدل ١,٨-٢ غراي يومياً، ويبلغ مجموع المعالجة ٧٠ غراي أو أكثر أحياناً للورم الأولي في حين يعطى لمعالجة العنق الداعمة ٥٠ غراي، وتحدث حين تجاوز الجرعة ٧٥ غراي مضاعفات خطرة في النسج السليمة لذلك لا تتعدى معظم المراكز ٧٠ غراي.

استخدمت طرائق حديثة ومختلفة في العلاج مثل إعطاء أكثر من جرعة شعاعية يومياً hyperfractionation (أكثر من ١٠ غراي أسبوعياً) اعتماداً على الخاصية البيولوجية القائلة بسرعة تكاثر الورم وقدرة النسج السليمة على الترميم على نحو أفضل، إذ أظهرت بعض الدراسات تحسن النتائج الموضعية بهذه الطريقة من دون زيادة في العقابيل المتأخرة للمعالجة ولكن ما زالت هذه الطريقة قيد البحث والدراسة.

كما تحسنت طرائق المعالجة أخيراً باستعمال أساليب جديدة في تطبيق العلاج الإشعاعي مثل معالجة ثلاثية الأبعاد المطابقة للورم (3- dimensional conformal radiotherapy) التي تعتمد على توجيه الحزم الشعاعية من أماكن متعددة بحيث تتركز الجرعة الكبيرة في الهدف مع إعطاء جرعة قليلة في النسج السليمة المجاورة.

كذلك استخدام طريقة المعالجة الإشعاعية متبدلة الشدة الـ(**IMRT**) intensity modulated RT التي تعتمد على اختلاف شدة الحزم الشعاعية ضمن الساحة المعالَجة لتكون الجرعة أكثر تركيزاً وتجانساً داخل الورم وتكون أقل ما يمكن خارج الورم وتكون حماية الأعضاء الحساسة أكبر.

يتميز زرع المواد المشعة مثل (السيزيوم، والإيريديوم، والذهب) في الورم بخاصية إعطاء جرعة عالية جداً من الأشعة داخل الورم مع عدم إعطاء أشعة في النسج المجاورة، ولكن استعمال هذه الطريقة قلَّ في السنوات الأخيرة نظراً للنجاح الذي تحقق في المعالجات الأخرى (الإشعاعية والكيميائية) ونظرا لتعرض الجهاز الطبي والتمريضي لخطورة الأشعة في أثناء التطبيق ولكن لا يزال لهذه المعالجة



الشكل (٤) المخطط العلاجي بـ IMRT (المعالجة الإشعاعية متبدلة الشدة) وتوزع الجرعة النسيجية dose volume histogram (DVM) في الورم القحفي البلعومي.

شأن في أورام الشفة، والفم واللسان، والبلعوم الفموي حيث تحتاج كل هذه إلى جرعة عالية لا تتحملها النسج المجاورة على نحو جيد. ونظراً لقلة استعمال هذه الطريقة فقد قلت الخبرة في تطبيقها وكذلك قلت الأجهزة المستعملة فيها.

التأثيرات الجانبية للمعالجة الشعاعية وتدبيرها: ترافق المعالجة الإشعاعية في الرأس والعنق مجموعة من المشاكل المتعلقة بصحة جوف الفم نظراً لتعرض الغدد اللعابية ومخاطية جوف الفم والفكين للأشعة.

أكثر الأعراض الحادة شيوعاً هي التهاب الأغشية المخاطية وعواقبها، وأهمها جفاف الفم xerostomia وصعوبة المضغ والبلع وزيادة تشكل المخاط وتغيرات الذوق، توجد الأعراض الفموية لدى عدد من المرضى (بحسب توضع الآفة) قبل البدء بالمعالجة وتشتد في أثنائها وتكون على أشدها خلال الأشهر الثلاثة الأولى بعد انتهاء العلاج ولكن تتحسن حال معظم المرضى في السنة الأولى بعد المعالجة، ومع ذلك تبقى الأعراض الفموية فترة طويلة وربما لا تعود الوظيفة إلى سابق عهد المعالجة.

وفضلاً عن هذه الأعراض يشكو المصابون الألم وتأثر الأسنان والضزز، كما يؤدي جفاف الفم المزمن إلى التأثير في صحة الأسنان والتهاب الأغشية المخاطية والتأثير في الطعم والأكل والبلع. لذلك من الواجب معالجة الأسنان قبل البدء بالعلاج الإشعاعي أو قلع الرحى المصابة.

تختلف الأعراض باختلاف الجنس والعمر والمرحلة وموقع الآفة وتفاصيل المعالجة الإشعاعية (الجرعة، المدة، المشاركة)، فالمراحل المتقدمة من المرض والمشاركة مع المعالجات الأخرى ترافقها أعراض وعجز وظيفي أسوأ.

هنالك أيضاً أعراض مرافقة مثل التعب وفقدان الشهية ونقص السمع، والتأثيرات النفسية.

يستعمل لمعالجة نقص اللعاب وجفاف الفم دواء



الشكل (٥) أحدى التأثيرات الجانبية للمعالجة الإشعاعية (التهاب اللسان الفطري).

أميفوستينamifostine الذي يقلل أذية الخلايا، أو يلجأ إلى إجراءات غير دوائية كنقل الغدد اللعابية أو استعمال طريقة الـIMRT للتشعيع وتجنب الغدد اللعابية ما أمكن، كما يمكن استعمال بعض الطرائق التلطيفية كاستعمال أدوية تزيد إفراز اللعاب مثل البيلوكاربين أو استعمال ما يدعى اللعاب الاصطناعي. وقد يساعد في المستقبل استعمال الخلايا الجذعية.

للوقاية من التأثير في الأسنان ومعالجتها يجب الانتباه لنقص اللعاب والمحافظة على نظافة الفم وتعقيمه ومعالجة الالتهابات الفموية ونقص التمعدن باستعمال الفلورايد.

يتأثر حس الذوق بنقص اللعاب وجفاف الفم وبما يسببه من التهابات فموية وفطرية وكذلك بالروائح الكريهة التي تنجم عن تنخر الورم، كما يمكن أن يزيد بتأثير المعالجة الكيميائية التي تفرز مع اللعاب، يبدأ تأثير المعالجة الإشعاعية في الذوق في الأسبوع الثاني للعلاج ويتعافى المريض منه بعد ٢-٦ أشهر وقد يبقى دائماً.

يؤدي الضزز **trismus** إلى تغيّر الكلام والمضغ والقدرة على تنظيف الفم والأسنان وصعوبة البلع. يزداد بازدياد الجرعة الشعاعية وتكون الوقاية والعلاج باستعمال IMRT، واستعمال مستحضر بنتوكسيفيلين pentoxifylline، وإجراء تمارين للفك واستعمال أجهزة حديثة مبعدة للفكين واستعمال البوتوكس، وفي الحالات المستعصية على كل ذلك تساعد الجراحة على مضاعفة فتحة الفك.

٣- المعالجة الكيميائية:

تعطى المعالجة الكيميائية قبل المعالجات الشفائية (جراحة، معالجة إشعاعية) أو بعدها، ولاسيما المعالجة الإشعاعية، أو على نحو تلطيفي في حالات النكس أو الانتقالات.

أ- المعالجة الكيميائية في حالات النكس الموضعي والانتقالات: الإنذار هنا سيئ فمعدل البقيا في هؤلاء المرضى لا يتعدى ٦-٨ أشهر، والمعدل بعد سنة من المعالجة الكيميائية ٢٠-٤٠٪ فقط، فمدة التحسن تبدو صغيرة في أحسن الأحوال، والهدف من المعالجة هنا هو تصغير حجم الورم لتخفيف الأعراض وقد يكون الهدف الأمل في الوصول إلى بعض التحسن في مدة البقيا بما يتوازن مع التأثيرات السمية للدواء.

● **استعمال دواء واحد:** بينت بعض الدراسات فائدة استعمال بعض الأدوية الكيميائية في الأورام شائكة الخلايا للرأس والعنق، والأكثر استعمالاً منها ميتوتريكسات، مركبات

البلاتين (سيسبلاتين، كاربوبلاتين) فلورو أوراسيل، باكليتاكسيل، دوسيتاكسل ومعدل الاستجابة في هذه الأورام يراوح بين١٥-٤٢٪ وفي أنواع أخرى بمعدل أقل ١٥٪ مثل بليومايسين، سيكلوفوسفاميد، دوكسوروبيسين وغيرها.

تكون نسبة الاستجابة للمعالجة أقل ونسبة السمية أعلى حين سوء حالة المريض العامة وكذلك حين استعمال معالجة كيميائية سابقاً.

أظهرت الدراسات مؤخراً الاستجابة باستعمال العلاج الهادف targeted therapy كدواء سيتوكسيماب cetuximab وتجرب أدوية هادفة أخرى، كما استعمل العلاج الجيني على نحو تجريبي.

● **المعالجة الكيميائية المشتركة combination chemotherapy**: درست على نحو أكبر بعد النتائج المخيبة للآمال باستعمال الأدوية الوحيدة، استعمل السيسبلاتين على نحو واسع في المشاركات الدوائية (والشعاعية أيضاً) لأنه لا يسبب سمية كبرى في الأغشية المخاطية أو في نقي العظم.

في أوائل الثمانينيات من القرن العشرين استعملت المشاركة ما بين السيسبلاتين (١٠٠ملغ/م² في اليوم الأول) مع فلورو اوراسيل (١٠٠٠ملغ/م² باليوم مدة ٩٦ ساعة متواصلة) كل ٣ أسابيع، وكانت نسبة الاستجابة العامة ٧٠٪ والاستجابة الكاملة ٢٧٪ مع أن النسب كانت في دراسات لاحقة أقل (٥٠٪ و ١٦٪).

وهكذا أصبحت نسبة الاستجابة أعلى بالمشاركة الدوائية ولكن على حساب زيادة السمية: لذلك فالمرضى ذوو الحالة العامة الجيدة مع وجود أعراض مزعجة هم الأكثر ترشحاً لمثل هذه المعالجات.

أعطت المشاركة مابين مركبات البلاتين والتاكسين taxanes (باكليتاكسيل - دوسيتاكسل) النتائج نفسها مع سمية أقل ولاسيما على الأنبوب الهضمي، كما أن إضافة دواء ثالث للبلاتين والتاكسين مثل فلوروواوراسيل أو ايفوسفاميد أعطت نتائج أفضل (٥٥-٨٦٪)، كما أن هناك اهتماماً حديثاً بإضافة الأدوية الهادفة مثل سيتوكسيماب لتحسين الاستجابة.

ب- المعالجة الكيميائية جزءاً من العلاج الشافي: أثبتت الدراسات شأن العلاج الكيميائي الذي يؤلف جزءاً من المشاركة العلاجية في أورام الرأس والعنق، تشمل هذه معالجة الأورام غير القابلة للاستئصال، وفي محاولة الحفاظ على عضو أو وظيفته (كالحنجرة)، ومن أجل المرضى ذوي الخطورة العالية بعد إجراء الجراحة إذ بينت الدراسات أن النتائج مع استعمال العلاج الكيميائي والمعالجة الإشعاعية بعد الجراحة أفضل مما هي في استعمال المعالجة الإشعاعية فقط بعد الجراحة ولكن على حساب زيادة السمية طبعاً.

استعملت المعالجة الكيميائية مع الجراحة والمعالجة الإشعاعية بعدة طرائق: قبل الجراحة neo-adjuvant، أو بعدها بصفة علاج مساند adjuvant أو متزامنة مع الجراحة concurrent بصفة علاج مشارك.

● **المعالجة الكيميائية الأولية أو المحرِّضة induction or neoadjuvant**: تعطى المعالجة الكيميائية باستعمال المشاركة بين السيسبلاتين والفلوروواوراسيل في الحالات المتقدمة موضعياً أو ناحياً من دون نقائل بعيدة. والاستجابة في هذه الحالة كبيرة تصل إلى ٩٠٪ مع استجابة سريرية كاملة نحو ٣٠٪؛ لذلك يعتقد أن هذه الاستجابة ستترجم بتحسن معدل البقيا. غير أن ذلك لم يبرهَن بالدراسات الأولية كلها بالرغم من أن نسبة حصول نقائل بعيدة كانت أقل، غير أن إضافة التاكسين إلى هذه المعالجات قد يغير النتائج إذ بينت الدراسات الأولية تحسناً في معدل البقيا.

● **المعالجة الكيميائية مع الشعاعية في الوقت نفسه concurrent**: هي الأكثر فعالية بين المشاركات الأخرى، تختلف هذه المشاركة في أكثر من ناحية بحسب نوع المعالجة الكيميائية (نوع الدواء، استعماله وحده أو بالمشاركة مع أدوية أخرى)، والمعالجة الإشعاعية (الجرعة، نظام تجزئة الجرعات...إلخ).

يمكن إعطاء العلاج بثلاث طرائق، إما مشاركة مع المعالجة الإشعاعية المستمرة، وإما المجزأة إلى جزأين أو أكثر، وإما بالتناوب مع المعالجة الإشعاعية. النوع الأول هو الأكثر استعمالاً والأفضل استجابة.

من الأدوية الحديثة الهادفة أظهر السيتوكسيماب فاعلية جيدة بالاشتراك مع المعالجة الإشعاعية.

تستخدم هذه المعالجة أيضاً للمحافظة على أحد الأعضاء حين يكون الورم الأولي قابلاً للاستئصال الجراحي الشافي ولكن فقدان العضو أو وظيفته غير مقبول من قبل المريض، في مثل هذه الحالات تُعطي المعالجة الإشعاعية وحدها نتائج أقل من الجراحة فتستعمل المشاركة كما في الحالات المتقدمة لتحسين النتائج، الحنجرة هي المثال الأوضح لمثل هذه الحالات.

● **المعالجة المساندة adjuvant**: لم يعطِ استعمال المعالجة الكيميائية بعد الجراحة أو المعالجة الإشعاعية الأساسية بوصفه علاجاً داعماً وواقياً لتخفيف النكس الموضعي والانتقالات البعيدة نتائج حسنة كما هو متوقع ولم يؤثر

في معدل البقيا في حين قلل من حدوث الانتقالات البعيدة في الحالات العالية الخطورة على نحو خاص. يشذ عن ذلك أورام البلعوم الأنفي لما لها من صفات خاصة كقربها من قاعدة الجمجمة وأعضاء حساسة أخرى، والطبيعة الغازية للورم، وصعوبة التشخيص الباكر نظراً للموقع، لذلك يكون النكس الموضعي والناحي والانتقالات البعيدة أكثر من بقية أورام الرأس والعنق. فاستعمال المعالجة الداعمة هنا بالمشاركة مع مشتقات البلاتين تحسن الاستجابة ومدة البقيا.

أولاً- أورام الغدد اللعابية:

تنشأ في الغدد اللعابية الرئيسية الكبيرة (النكفة، تحت الفك، أو تحت اللسان) أو في إحدى الغدد الصغيرة الموزعة على نحو واسع في الطرق التنفسية الهضمية العلوية.

١- أورام الغدد اللعابية الكبيرة:

تشكل ٣-٤٪ من أورام الرأس والعنق، متوسط عمر المريض في الحالات الخبيثة نحو ٥٥ سنة والحميدة ٤٠ سنة، نحو ربع أورام الغدة النكفية ونصف أورام الغدة تحت الفك خبيثة.

أ- الاورام الحميدة: أهمها الأورام المختلطة mixed، وأورام "وارتان" وغيرها، تنمو هذه الأورام وتصل إلى حجم كبير أحياناً مع قابلية الارتشاح الموضعي والنكس بعد الجراحة.

ب- الأورام الخبيثة: أهمها الأورام العنبية الخلايا acinic cells، والمخاطية البشروية mucoepidermoid والغدية adenocarcinoma وحرشفية الخلايا squamous، والخبيثة المختلطة malignant mixed والغدانية الكيسية adenoid cystic، والأورام الظهارية اللمفاوية lymphoepithelioma. تجتاح هذه الأورام النسج المجاورة بما فيها الأعصاب (ولاسيما العصب الوجهي في أورام النكفة) والفم واللسان في أورام الغدد تحت الفك.

تحدث الانتقالات إلى العقد الرقبية بنسبة ٢٠-٢٥٪ بما يناسب حجم الورم وطبيعته وحالة النكس الموضعي.

المعالجة: جراحية بالدرجة الأولى حين وجود ورم في الفص السطحي للنكفة، يستأصل الفص فقط، وإذا امتد الورم للفص العميق تستأصل كامل النكفة مع المحافظة على العصب الوجهي ما أمكن.

تستطب المعالجة الإشعاعية الداعمة في جميع حالات الأورام العالية الخبث، أما الأورام القليلة الخبث فتستطب فيها المعالجة الإشعاعية الداعمة لها في حالة النكس أو إذا كانت الحواف غير حرة ويشمل ذلك الأورام المختلطة السليمة. في الحالات المتقدمة غير القابلة للجراحة تعطى معالجة اشعاعية ملطفة.

يمكن - كما في بقية أورام الرأس والعنق - استعمال المشاركة الكيميائية الشعاعية حين وجود عوامل خطورة عالية.

الجرعة الشعاعية الأساسية ٦٥-٧٠ غراي في ٦-٧ أسابيع.

المعالجة الكيميائية ملطفة فقط في الحالات المتقدمة.

الاستجابة ١٠-٢٠٪ باستعمال أدوية مثل سيسبلاتين، دوكسوربيسين، فينورلبين، أو ميتوتريكسات.

٢- أورام الغدد اللعابية الصغيرة:

غير شائعة تشكل ٢-٣٪ من أورام المجرى التنفسي الهضمي العلوي. تميل إلى الحدوث في شراع الحنك، والجيوب الأنفية والجيوب حول الأنف. نحو ثلاثة أرباعها خبيث. التشريح



الشكل (٦) سرطان بشروي في الغدة تحت الفك مع وجود عدة عقد سرطانية ملتهبة تحت الجلد

المرضي يشبه ما هو عليه في الغدد الكبيرة لكن ثلثيها أورام غدية كيسية، وطرق انتشارها هي طرق انتشار أورام الغدد الكبيرة، إلا أن الارتشاح حول الأعصاب أكثر حدوثاً بصفة عامة وخاصة في الأورام الغدانية الكيسية.

المعالجة على نحو عام كما في إصابة الغدد الكبيرة.

متابعة المصابين بأورام الرأس والعنق:

تحدث معظم حالات النكس في أورام الرأس والعنق في أثناء السنوات الثلاث الأولى بعد المعالجة، والانتقالات البعيدة إلى الرئتين هي الأكثر شيوعاً. ينصح بمتابعة المريض كل ٣ أشهر في السنة الأولى بعد العلاج، وكل ٤ أشهر في السنة الثانية، وكل ٦ أشهر حتى السنة الخامسة وسنوياً بعدها. يطلب فحص الهرمونات الدرقية كل ٦-١٢ شهراً حين تشعيع العنق.

إعادة التأهيل بعد معالجة أورام الرأس والعنق post treatment rehabilitation:

لما كان التطور الذي حدث أخيراً في معالجة أورام الرأس والعنق قد أدى الى زيادة معدل البقيا في هؤلاء المرض فإن التحدي الآن هو الموازنة ما بين المعالجة الفعالة والحفاظ على الوظيفة. فالجراحة المحافظة وطرائق المعالجة الإشعاعية الحديثة ونقل الشرائح الموعاة واستعمال الطرائق المحافظة على الحنجرة ماتزال تستعمل للحفاظ على وظيفة الصوت والتكلم والبلع.

يتضمن النموذج المثالي لذلك تعاون كل من الجراح والمعالج الشعاعي والمعالج الكيميائي وجراح الترميم ومعالج الكلام والمعالج الفيزيائي ومختص التعويضات الفكية وطبيب الأسنان ومختص التغذية وممرضات الأورام والمعالج النفسي وطبيب الأذنية أو معالج السمع والعاملين الاجتماعيين. يكون تعاون جميع هؤلاء ضرورياً خلال تقييم المريض قبل المعالجة وبعدها، ليشرحوا للمريض خطة العلاج والطرائق اللازمة لمساعدته على توقي التأثيرات الجانبية في أثناء المعالجة إضافة إلى العناية الاجتماعية فيما يخص عادات التدخين والكحول والحالة النفسية ومصادر التمويل.

الوقاية ومعالجة الأعراض الحادة في أثناء المعالجة مهمة في تقليل حدوث العقابيل المتأخرة. تستعمل المهدئات والمسكنات لمعالجة الكآبة والألم، والتستوستيرون لمعالجة التعب، وأنابيب التغذية حين صعوبة البلع أو توسيع المريء حين حدوث تصلب وتضيق بعد المعالجة فيدرس البلع باستعمال المنظار الليفي أو الفيديو ويقوم المشرف على المعالجة بتدريب المريض على المضغ، وحجم اللقمة وكميتها مع التدريب على إجراء تمارين خاصة للبلع. يعتمد الكلام والصوت على السعة الرئوية وسلامة أجزاء الفم والبلعوم وما تبقى من الحنجرة لأن التصويت قد يكون حنجرياً أو خارج حنجري من المنطقة فوق المزمار أو البلعوم أو من حنجرة اصطناعية وتفيد تدريبات الكلام في تحسين الكلام.

ينجم عن تجريف العنق صلابة وألم مع ضعف في زنار الكتف نتيجة ضعف العضلة شبه المنحرفة ويتأثر ذلك بمدى التجريف والمعالجة الإشعاعية والعمر والوزن. والمعالجة تكون بإجراء التمارين الفاعلة والمنفعلة.

في إعادة تأهيل جوف الفم يجري مختص الكلام تقييماً كاملاً قبل الجراحة وبعدها لوضع خطة علاج تكون قليلة التأثير في الكلام ولتدبير الأعراض بعد المعالجة ولاسيما جفاف الفم والحفاظ على حركة اللسان ولاسيما في أثناء السنة الأولى بعد المعالجة. كما أن وجود طبيب الأسنان في صلب الخطة ضروري لأن الجفاف مع نقص نظافة الفم قد يؤدي إلى تسوس الأسنان السريع ثم فقدانها مما يؤدي إلى نخر عظمي شعاعي في الفك وهو صعب التدبير والأفضل هو تخفيف الجرعة الشعاعية للفك حين الإمكان وإصلاح الأسنان الرديئة أو قلعها قبل بدء العلاج، واستعمال الفلورايد، ومعالجة التهابات اللثة الجرثومية والفطرية، وإذا ما حدث تموت الفك فإن الجراحة وإعادة التصنيع هي الطريقة الوحيدة للعلاج، كما أن استعمال التعويضات السنية والفكية ضرورية من الناحية الوظيفية والتجميلية.

يتأثر كل من الكلام والبلع بعد عمليات استئصال الحنجرة الجزئي أو النصفي، وقد يتعرض المريض للاستنشاق لذلك على المريض إجراء تمارين للبلع والكلام بعد الجراحة. أما في استئصال الحنجرة التام فيكون لدى المريض خزع رغامى مع ما يحتاج إليه من تدابير خاصة لمنع تضيق الفتحة ورضها وزيادة الرطوبة لتخفيف جفاف الرغامى.

أما إعادة التأهيل على الكلام فيكون باستعمال أجهزة تعويضية توضع مكان الحنجرة وأعلى المري مع التدريب عليها، أو التدرب على الكلام المريئي من دون جهاز وهو يعتمد على حبس الهواء في البلعوم ثم إخراجه بتحكم معين ليحدث صوتاً، وهو يحتاج إلى تدريب صعب وطويل قد يأخذ سنة كاملة، في حين يتمكن المريض من الكلام منذ اليوم الأول حين استعمال الأجهزة التعويضية.

ثانياً- أورام الغدة الدرقية thyroid gland tumors:

تشكل ٢٪ من جميع الأورام الخبيثة. إن تعرض الغدة



الشكل (٧) أورام الغدة الدرقية

الدرقية للأشعة (علاجي- تلوث) ولاسيما قبل البلوغ هو السبب الوحيد المثبَت لسرطان الدرقية الذي غالباً ما يكون هنا من النوع الحليمي.

تكون الآفات وحيدة أو متعددة البؤر ولا توجد وسيلة تشخيصية للأورام الخبيثة (ما عدا عيار الكالسيتونين في الأورام اللبية) سوى أخذ خزعة من الغدة الدرقية سواء بالإبرة أم بالخزعة الجراحية.

التصنيف التشريحي المرضي:

يقسم تصنيف منظمة الصحة العالمية (WHO) أورام الدرقية إلى أربعة أنواع رئيسية وأورام نادرة تشكل أقل من ٥٪ من أورام الدرقية مثل اللمفومة، الأورام المسخية teratoma كارسينوما حرشفية الخلايا، ساركومة وغيرها.

١- الأورام الحليمية والمختلطة الحليمية الجريبية: هي الأكثر شيوعاً، سيرها بطيء وإنذارها جيد. متعددة البؤر في ٧٥٪ من الحالات. فيها أجزاء حليمية وجرابية وتحوي أجساماً رملية psammoma bodies. تنتقل عادة للعقد الرقبية المجاورة، أما الانتقالات البعيدة فغير شائعة. إصابة النساء تبلغ ٢-٤ أمثال إصابة الرجال. تحدث هذه الأورام مابين العقد الثالث والخامس في النساء وفي العقد السادس في الرجال، وتؤلف نحو ٨٠٪ من الحالات قبل البلوغ.

٢- الأورام الجريبية follicular: وحيدة التوضع وتميل إلى الارتشاح عبر الطريق الوعائي والانتقال إلى الأماكن البعيدة. والانتقال العقدي غير شائع. تثبت اليود المشع على نحو قوي.

تعد أورام هرثل Hürthle والأورام الرائقة الخلايا clear cell نوعاً من الأورام الجريبية.

تشكل الأورام الجريبية ١٤-٣٣٪ من أورام الدرقية. تبلغ إصابة النساء ٢-٣ أمثال إصابة الرجال وهي أكثر حدوثاً في العقد الخامس.

٣- الأورام اللبية medullary: تنشأ من الخلايا C من القنزعة العصبية وتؤلف ٥-١٠٪ من أورام الدرق، ٢٠٪ منها عائلي ضمن متلازمة الخباثة العائلية متعددة الغدد تفرز الكالسيتونين.

٤- الأورام غير المميزة (الكشمية) anaplastic: تنشأ من الخلايا الجريبية وتنمو بسرعة. يرافق الارتشاح الموضعي السريع نقائل بعيدة باكرة ويحدث الموت غالباً خلال عام من التشخيص. تشكل ٥٪ من أورام الدرق، تحدث ما بين الأعمار ٤٠-٩٠ سنة وهي في النساء أربعة أمثال ما ترى في الرجال، وفي السوابق سلعة درقية في ٨٠٪ من الحالات مما يرجح نظرية التحول من ورم سليم أو قليل الخبث إلى ورم خبيث جداً.

المعالجة:

تشمل خطة العلاج الاستئصال الجراحي والمعالجة باليود المشع I131 وهرمون الدرق وهي المعالجات الأساسية، أما المعالجة الإشعاعية الخارجية والمعالجة الكيميائية فأقل أهمية. وتختلف خطة العلاج باختلاف نوع الورم وامتداده.

١- معالجة أورام الدرقية المميزة:

أ- الجراحة: هي المعالجة الأساسية المستطبة في هذه الحالات وتكون باستئصال الورم التام أو قرب التام. يستثنى من ذلك بعض الأورام الحليمية المجهرية أو الصغيرة الموجودة في فص درقي واحد عند الشابات، غير أن الاستئصال ضروري حين الحاجة إلى العلاج باليود المشع.

وتجريف العنق الجذري أو الوقائي غير مستعمل، في حين يُجرى تجريف معدل أو محدود للعقد المصابة فقط من دون أن يؤثر ذلك في نسبة النكس الموضعي أو معدل البقيا.

ب- اليود المشع I131: يستعمل العلاج باليود المشع إذا كان قياس الورم ١-١,٥سم أو أكبر، أو كان يخترق محفظة الدرق، أو مرتشحاً في الأوعية، وفي الورم المتعدد البؤر، وفي حالة وجود بقايا ورمية بعد الجراحة، أو كانت حدود الاستئصال مصابة وعند وجود انتقالات للعقد أو انتقالات بعيدة، وفي حالات النكس الموضعي. إذا كان هنالك نسيج درق سليم متبقٍّ بعد الجراحة يثبَّط بإعطاء جرعة من اليود المشع ٣٠-١٠٠ميليكوري، وحين عدم التثبيط التام (خاصة إذا أعطيت جرعة مثبطة قليلة) يمكن تكرار الجرعة.

الغاية من تثبيط بقايا الدرق السليم هو القضاء على البؤر الورمية التي قد تكون ضمنه وكذلك لتحضير المريض

للعلاج باليود المشع وذلك برفع مستوى TSH في الدم وتحفيز الخلايا الورمية لتثبيت اليود المشع المؤدي إلى تأثرها بالعلاج على نحو أفضل. الجرعة العلاجية لليود المشع ١٥٠-٢٥٠ ميليكوري بحسب الحالة السريرية وتعطى في الحالات الناكسة أو المرتشحة غير القابلة للجراحة أو النقائل البعيدة. يمكن تكرار الجرعات بعد ٦-١٢ شهراً على ألا يتعدى مجموع الجرعات ٨٠٠ -١٠٠٠ميليكوري.

يجب أن يكون مستوى TSH في الدم ٣٠ وحدة دولية أو أكثر قبل إجراء مسح كامل الجسم الواجب إجراؤه قبل إعطاء الجرعات العلاجية (للتأكد من أن البقايا الورمية أو الانتقالات تثبت اليود المشع لتستفيد من العلاج به) و٥٠ وحدة دولية قبل إعطاء المعالجة.

ج- المعالجة الإشعاعية الخارجية: تستطب في حالات النكس أو عدم إمكان إجراء الجراحة، وفي ارتشاح المحفظة، ووجود بقايا مجهرية أو عيانية، وإخفاق المعالجة باليود المشع وفي حالات الانتقالات البعيدة للعظم، أو الدماغ، أو خارج السحايا وغيرها وفي حالات الانتقالات للعقد الرقبية أو المنصفية. كما يمكن إعطاؤها بعد المعالجة باليود المشع إذا كان الورم غير فعال وظيفياً (لا يثبت اليود).

تشمل ساحة المعالجة الإشعاعية سرير الدرق والنسج المجاورة، ويعطى ٥٠ غراي لكامل المنطقة مع ٥-١٠ غراي إضافية مكان البقايا الورمية.

وفي العلاج الجذري للأورام الكبيرة غير القابلة للجراحة تشمل ساحات المعالجة العنق والمنصف العلوي، ويعطى ٦٥-٧٠ غراي خلال ٧-٨ أسابيع.

تطبق معالجة إشعاعية خارجية ملطفة للانتقالات العظمية والدماغية وغيرها، ويعطى ٣٠ غراي في ١٠ جلسات خلال أسبوعين عادةً.

د- المعالجة بالهرمون الدرقي: الهدف منه (غير الإعاضة) الحصول على مستوى TSH منخفض (١,٠) في الدم وذلك لتفادي حث الخلايا الورمية إن وجدت وتفعيلها؛ لذلك يجب عيار TSH دورياً للحفاظ على المستوى المطلوب لأنه يقلل حدوث النكس والوفاة. يوضع المريض بعد ٢٤-٧٢ ساعة من إعطاء جرعة اليود المشع على هرمون الدرق مدى الحياة.

يعاير التيروغلوبولين أيضاً دورياً وهو يفرز من الغدة الدرقية فقط، وهو يرتفع في معظم أورام الغدة الدرقية الخبيثة والأورام الغدية السليمة وغيرها. وهو غير تشخيصي قبل الجراحة ولكنه مفيد للمتابعة بعد المعالجة نصف عمره ٦٥ ساعة ويتخلص الجسم منه بعد الجراحة بحوالي الشهر، ويدل ارتفاعه بعد ذلك على بقايا ورمية أو نكس.

٢- معالجة أورام الدرق اللبية:

العلاج الأساسي جراحي باستئصال الدرقية التام لأنه متعدد البؤر ولاسيما العائلي منه كما تجرف العقد المجاورة. يعطى اليود المشع (١٥٠ميليكوري) حين وجود بقايا ورمية في العنق بعد الجراحة وارتفاع مستوى الكالسيتونين. فعلى الرغم من أن خلايا C لا تثبت اليود المشع فإن الخلايا الجريبية للدرقية تثبت اليود جيداً وتشعع الخلايا الورمية الموجودة ضمنها بالجوار، لذلك لا تفيد هذه المعالجة في الانتقالات البعيدة التي لا يوجد فيها نسيج درقي. تعطى المعالجة الإشعاعية الخارجية حين وجود بقايا مجهرية أو عيانية، وهي ذات حساسية متوسطة للأشعة. يعطى ٦٠ غراي خلال ٦-٧ أسابيع.

تشمل مساحة المعالجة مسكن الدرقية، والعنق، والحفرتين فوق الترقوتين والمنصف العلوي. في الحالات غير القابلة للجراحة تعطى معالجة إشعاعية خارجية ٦٥-٧٠ غراي مع تصغير الساحة بعد ٥٥-٦٠ غراي.

تعالج النقائل العظمية وغيرها معالجة إشعاعية تلطيفية.

يعطى هرمون الدرق هنا للإعاضة وليس لتثبيط الـ TSH لأن خلايا C لا تخضع له.

٣- معالجة الأورام غير المتمايزة:

يستأصل ما أمكن من الورم جراحياً لتصغير الحجم مع إجراء خزع رغامى لتسهيل العلاج الإشعاعي. يحتاج إلى جرعات شعاعية عالية والمشاركة مع المعالجة الكيميائية (دوكسوربيسين، بلاتين) للوصول إلى أفضل النتائج.

بقية أورام الدرق تعالج كما تعالج أقرانها في الأماكن الأخرى.

عقابيل المعالجة باليود المشع:

وهي باكرة أو متأخرة. تكون قليلة في الجرعات أقل من ٢٠٠ ميليكوري.

١- الباكرة: تحدث في أثناء الأشهر الثلاثة الأولى من المعالجة، أهمها: التعب والصداع والغثيان والقياء وقد تحدث خلال ١٢ ساعة من إعطاء جرعة اليود في نحو ١٪ من المرضى، احتقان وألم الغدد اللعابية يحدث مباشرة بعد العلاج وقد يستمر ٥-١٠ أيام ويمكن تقليلها باستعمال سكاكر بطعم الليمون ومضغ اللبان (العلكة)، وذمة عنق تستجيب للعلاج بالستيروئيدات، تثبيط نقي في معظم المرضى.

٢- متأخرة: تحدث بعد ٣ أشهر من المعالجة منها: التهاب

الرئة وتليفها ولاسيما حين وجود انتقالات رئوية مثبتة لليود، ويمكن تلافي ذلك ما أمكن باستعمال جرعة يود أقل (٨٠ ميليكوري) واستعمال الستيروئيدات.

تثبيط النقي الدائم نادر ويحدث حين إعطاء جرعات كبيرة متراكمة. يحدث ابيضاض دم في أقل من ٢٪ ولاسيما حين إعطاء كمية كبيرة (أكثر من ٥٠٠ ميليكوري) خلال فترة قصيرة من الوقت عند المرضى ذوي الأعمار فوق٥٠سنة، وابيضاض الدم النقوي أكثرها حدوثاً. لذلك ينصح بعدم إعطاء جرعات إضافية قبل مرور ٦-١٢ شهراً. وذكرت حالات من القصور المبيضي وفقدان الحيوانات المنوية ولكنها لم تتأكد.

المعالجة الكيميائية: لم تكن لها جدوى كبيرة في أورام الدرقية. معظم المرضى الذين استجابوا للعلاج ممن لديهم أورام مميزة أو لبية، أما الأورام غير المميزة فلم تستجب على النحو الكافي. الدوكسوروبيسن هو الدواء الأكثر فعالية إذا استعمل وحيداً، وقد استعمل بالمشاركة مع مشتقات البلاتين. تعطى المعالجة الكيميائية وحدها أو بالمشاركة أحياناً مع العلاج الإشعاعي في الأورام غير المتمايزة. أظهر استعمال الإيبيتاكسيل نتائج مشجعة مؤخراً.

ثالثاً- عقد العنق الانتقالية المجهولة المنشأ:

هي حالة يوجد فيها ورم انتقالي للعقد الرقبية من دون كشف الورم الأولي بعد إجراء جميع الفحوص والاختبارات الممكنة. تشكل هذه الفئة ٥٪ من الحالات الورمية وهي قابلة للشفاء بنسبة عالية، يُكشف الورم الأولي في بعض الحالات في أثناء المتابعة.

عند كشف عقدة رقبية مشتبهة تجرى خزعة بالإبرة الدقيقة (F.N.A)، وحين التأكد من وجود كارسينوما تجرى الفحوص المتممة مثل تنظير البلعوم الأنفي وبقية البلعوم والحنجرة، وتصوير مقطعي محوسب مع تصوير بالرنين المغنطيسي وتصوير الصدر. أما تصوير الـ PET فيجرى فقط حين عدم كشف الورم الأولي.

إذا لم يتوصل إلى تشخيص نسيجي بالإبرة الرفيعة تجرى خزعة جراحية.

وتكون المعالجة بإجراء تجريف عنق كامل إذا كان الورم غدياً أو حرشفي الخلايا. وحين وجود الورم الغدي ووجود عقد عالية في العنق يستأصل بعضهم الغدة النكفية مع تجريف العنق.

وفي الأورام قليلة التمايز أو غير المميزة أو حين وجود أورام ذات تشريح مرضي غير حرشفي الخلايا فطريقة المعالجة غير متفق عليها تماماً، ويمكن إجراء تجريف عنق، ومعالجة إشعاعية أو مشاركة شعاعية كيميائية.

أورام الجلد الخبيثة

حميد سليمان

أولاً- السرطانة قاعدية الخلايا basal cell carcinoma:

السرطانة قاعدية الخلايا هي ورم خبيث، نادر النقائل، يتألف من خلايا شبيهة بالخلايا الموجودة في طبقة البشرة القاعدية وملحقاتها.

الوبائيات:

هي أكثر الأورام الجلدية الخبيثة شيوعاً، وتعد في بعض البلدان مثل الولايات المتحدة وأستراليا - حيث يتعرض السكان من ذوي البشرة الفاتحة لكميات عالية من الأشعة الشمسية - أكثر السرطانات شيوعاً على الإطلاق.

يتوضع الورم قاعدي الخلايا غالباً على الوجه ويندر حدوثه على ظهر اليدين خلافاً عن الورم شائك الخلايا. يصيب الرجال أكثر من النساء وذوي البشرة البيضاء أكثر من السمراء. معظم هذه الأورام يظهر في سن متقدمة.

الأشكال السريرية:

يوجد العديد من الأشكال السريرية للورم قاعدي الخلايا:

١- **الشكل العقيدي:** يشكل هذا النمط ٥٠-٨٠٪ منها. ويتكون من عقيدة أو عدة عقيدات، نصف كروية، شمعية، عليها توسعات وعائية.

تظهر العقيدات على الوجه غالباً (٨٥-٩٠٪ من الحالات) وعلى الرأس والعنق، ولاسيما على الأنف.

٢- **السرطانة قاعدية الخلايا كيسية الشكل:** هي عقيدات كيسية رمادية - مزرقة، لها شكل القبة تشابه سريرياً أورام الغدد العرقية الناتحة والمفترزة.

٣- **السرطانة قاعدية الخلايا قُشيعية الشكل (قُشيعة morphea) أو الندبية:** يتظاهر هذا النمط من السرطانة قاعدية الخلايا على شكل لويحة بيضاء تصلبية، تتوضع الإصابة على الرأس والعنق في ٩٥٪ من الحالات. المظاهر النسيجية المميزة للتشخيص هي حلقات أو أطواق من الخلايا القاعدية منتشرة بين ألياف النسيج الضام المجتمعة بغزارة والقليلة الخلايا. هذا النمط قليل الشيوع، ويشكل ما نسبته ٢-٦٪ من مجموع الأشكال السريرية.

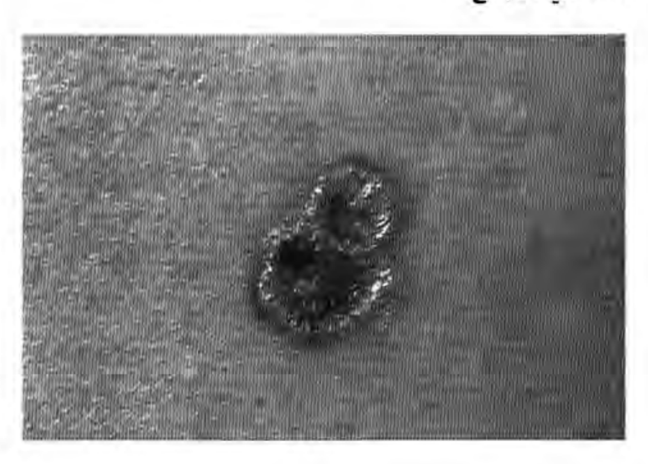
٤- **السرطانة قاعدية الخلايا المرتشحة:** هو نمط ذو طبيعة غازية.

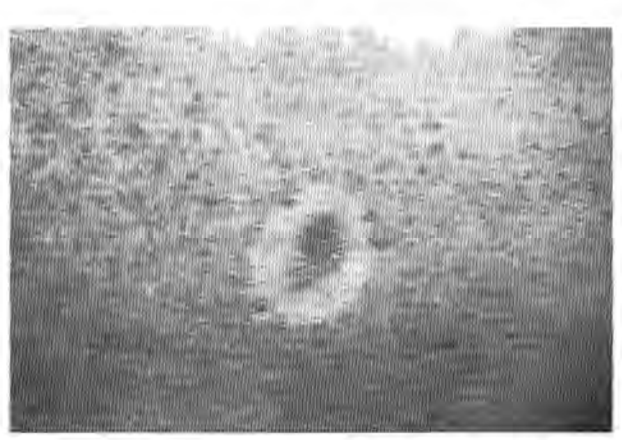
٥- **السرطانة قاعدية الخلايا السطحية:** وتدعى أيضاً متعددة المراكز، هذا النمط شائع، ويشكل ما نسبته ١٥٪ من أشكال الورم القاعدي الخلايا. يتظاهر غالباً على الجذع والأطراف السفلية.

٦- **السرطانة قاعدية الخلايا المصطبغة:** يشبه النمط الأول؛ لكنه يتميز بتصبغ أسود أو بني.

٧- **نموذج القرحة القارضة:** وتعرف أيضاً باسم قرحة Jacob، لهذا النموذج حافة قاسية، ولها هامش محيطي خيطي الشكل، ترتفع الحافة فوق المستوى الطبيعي لسطح الجلد في حين ينخفض قاع القرحة تحت مستوى الجلد. تبدو القرحة لحمية المظهر وغير موعاة بكثرة، تبدأ بشكل تآكل أو تسحج. لا يلبث أن ينتشر إلى العمق محدثاً تخريباً شديداً قد يصل إلى عظام الوجه والجمجمة وأحياناً إلى السحايا.

٨- **الورم الظهاري الليفي لبنكوس:** يتظاهر هذا الورم بآفة لاطئة، من لون الجلد، مرتفعة قليلاً، تتوضع على القسم السفلي للجذع.





الشكل (١) في الأعلى- سرطانة قاعدية الخلايا في الظهر، في الأسفل - الإصابة نفسها بعد المعالجة الشعاعية.

المعالجة:

١- الاستئصال الجراحي والدراسة النسيجية.

٢- ٥- فلورويوراسيل موضعياً.

٣- إيميكيمود موضعياً.

٤- المعالجة القرية cryotherapy.

٥- التخثير الكهربائي.

٦- ليزر CO2.

ثانياً- السرطانة حرشفية الخلايا squamous cell carcinoma (SCC):

السرطانة حرشفية الخلايا هي مرض خبيث ينشأ على حساب الخلية المقرنة البشروية، وهو ثاني أكثر سرطانات الجلد شيوعاً.

الحدوث والوبائيات:

تغيرت وبائيات المرض في الخمسين سنة الأخيرة، إذ نقصت أهمية التعرض المهني للعوامل الكيميائية المسرطنة، وزادت أهمية الحالات الناجمة عن التعرض المديد لأشعة الشمس، فالتعرض المزمن والطويل لأشعة الشمس - ولاسيما الجرعة التراكمية من الأشعة فوق البنفسجية - هو عامل الخطورة الرئيسي، وكذلك التدخين.

كما أن ظهور أمراض جديدة مثل عوز المناعة المكتسب والتقدم العلاجي المتمثل باستخدام مثبطات المناعة عند مزدرعي الأعضاء والعلاج الضوئي المتمثل بالبوفا (PUVA) psoralen ultraviolet A: كل ذلك زاد من خطورة الإصابة. ومن عوامل الخطورة الأخرى تُذكر: القرحات المزمنة، والتهاب الغدد العرقية المقيح، والتعرض المسبق للأشعة المؤينة، وانحلال البشرة الفقاعي الموروث بصفة متنحية، وآفات الذأب الحمامي القرصاني والحزاز المسطح التآكلي وثدن البشرة الثؤلولي.

التظاهرات السريرية:

يظهر الورم على مواقع الأذيات الضيائية حيث يرى: مران elastosis شمسي في الأدمة، وفرط تقرن في البشرة، وعدم انتظام الصباغ الجلدي الطبيعي، وتوسع الشعيرات الدموية، وتقران keratosis أبيض، وجفاف وقشور وتشققات على الشفة. الدلالة الأولى على الخباثة هي القساوة التي تتجاوز حدود الآفة المسبِقة والتي ذكرت سابقاً، تكون الآفة في البدء سطحية خشنة الملمس، قاسية، تنشأ على قاعدة دائرية مرتفعة، لونها أحمر باهت، ويمكن ملاحظة توسع الشعيرات عليها.

أما البنيات المتحركة بكثرة مثل الشفاه أو المناطق التناسلية، فالعرض البدئي فيها يمكن أن يكون شقاً أو تقرحاً صغيراً نازفاً ومعنداً على العلاج. يكون الورم في المراحل الباكرة متحركاً بحرية على البنى التي تحته، يصبح فيما بعد مرتشحاً أكثر، ويتثبت على النسج التي تحته بعد أن يبدأ بغزوها تدريجياً. أكثر أماكن الجسم إصابة بهذا الورم هي الأكثر تعرضاً للشمس، إذ تشاهد الإصابة بكثرة على ظهر اليدين والساعدين وعلى القسم العلوي من الوجه وعلى صيوان الأذن والشفة السفلى ولاسيما عند المدخنين والمصابين بالتهاب الشفة السفعي. ويمكن لهذا الورم أن يتوضع على مواقع الآفات الالتهابية المزمنة.

التشريح المرضي:

تنشأ السرطانة حرشفية الخلايا على أي بشرة. وبسبب سهولة الوصول إلى الجلد ومراقبته؛ يمكن متابعة التغيرات ما قبل السرطانية التي تسبق ظهور الورم. تشمل الحالات ما قبل السرطانية التقرانات وخصوصاً الضيائية منها، وداء بوفن والطلوان leucoplakia، وأحمرية erythroderma كيرات، والالتهابات والتقرحات المزمنة، وندبات الحروق وغير ذلك. النقطة التي يبدأ فيها التحول إلى سرطانة هي عندما تخترق الخلية المتقرنة الشاذة الغشاء القاعدي، وتغزو الأدمة، والعلامة التشخيصية المجهرية الفارقة هنا هي الترتيب الهندسي، أكثر من الدراسة النمطية للخلايا ذاتها. وقد استخدمت درجة التمايز الخلوي لتصنيف الورم؛ إذ يترافق التمايز الأعظمي مع ميل قليل للغزو: أي مع إنذار أفضل. فالمستوى الأول تكون فيه معظم الخلايا متمايزة بصورة جيدة، في حين تكون معظم الخلايا في المستوى الرابع غير متمايزة أو مختلة التنسج dysplastic. ويكون من الصعب تمييز النمط غير المتمايز من غيره من الأورام الأخرى مثل الورم القتاميني الخبيث أو اللمفوما أو الأورام الميزانشيمية، وفي هذه الحالة يكون تلوين الكيراتين بالتلوين المناعي



الشكل (٢) سرطانة حرشفية الخلايا في الشفة السفلى

النسيجي بالبيروكسيداز ذا أهمية كبرى في التشخيص التفريقي.

التشخيص والتشخيص التفريقي:

السرطانة حرشفية الخلايا، ذات الشكل القاسي المتمايز التي تنمو على جلد متأذٍ ضيائياً لا تبدي أي مشكلة في التشخيص، تمييزها من الورم الشائكي المتقرن keratoacanthoma أمر سهل إذا أخذ بالحسبان سرعة النمو والمظهر المقبب ذو الشكل البركاني المميز للورم الشائكي المتقرن، وفي كل الأحوال يستطب الاستئصال الجراحي البسيط لجميع اندفاعات الورم. قد يشخص ١٪ورم خطأً في مراحله المبكرة على أنه تقران سفعي مفرط التقرن، وهنا تصبح الخزعة ضرورية لوضع التشخيص.

النقائل:

تراوح نسبة النقائل ما بين ٠,٥-٢,٥٪، وينبغي الانتباه على نحو خاص للعقد اللمفية التي تنزح لمف المنطقة المصابة، حيث تفحص خلال التقييم الأولي للإصابة، ثم على نحو منتظم في أثناء الزيارات التي تتلو معالجة الورم.

المعالجة:

هدف العلاج هو إزالة الورم الأولي مع كل المناطق المتأذية من الجلد إزالة تامة تمنع حدوث الانتقالات والنكس لاحقاً. ويعتمد اختيار المعالجة على طبيعة الورم التي تحدد مستوى المعالجة. قد يكون التجريف مع الصعق الكهربائي electrocution أو الكي البارد مستطباً في الآفات الصغيرة الباكرة؛ إلا أن الجراحة هي الخيار المفضل في الآفات ذات نسبة الخطورة العالية. ويكون العلاج الشعاعي مستطباً في الآفات ذات الحجم الكبير جداً ذات النمو السريع أو في المرضى الذين لا يتحملون خطورة العمل الجراحي والمرضى الناكسين بعد العمل الجراحي الأول حيث يجب التداخل الجراحي مرة ثانية متبوعاً بعلاج شعاعي. ولجراحة موث Mohs قيمة كبيرة في الآفات عالية الخطورة من ناحية الوقاية من النكس الموضعي ومنع الانتقالات الورمية، وتعتمد النتيجة على خبرة المعالج أكثر من اعتمادها على طريقة العلاج، فيمكن للأيدي الخبيرة الوصول إلى معدل شفاء لأكثر من ٥ سنوات في ٩٠٪ من الحالات مهما كانت طريقة العلاج المستخدمة.

العلاج الكيميائي: يستطب في الانتقالات الناحية (العقد اللمفاوية) والانتقالات البعيدة (الرئتين والكبد ثم العظام والدماغ). ويبقى العلاج المفضل هو السيسبلاتين مع الفلورويوراسيل. كما قد يستطب العلاج بدواء التاكسون بعد فشل الخط الأول من المعالجة.

الوقاية:

ينصح المرضى الذين ظهر لديهم الـ SCC بعد أذية ضيائية بإنقاص فترات التعرض للشمس، واستخدام دارئات ضوئية ذات SPF أكبر أو يساوي ١٥. ويستطب العلاج الجهازي بالريتينوئيدات في المرضى مزدرعي الأعضاء والمصابين بجفاف الجلد المصطبغ؛ حين يكون العمل الجراحي صعباً، فقد كشف حديثاً أن الأستريتين ينقص من معدل تطور آفات جديدة من الـ SCC في المصابين بجفاف الجلد المصطبغ، ولكن ينبغي ملاحظة أن الريتينوئيدات - على عكس مركّبات السيتوكين - لا تقضي على النسائل الورمية في البشرة؛ وإنما تثبط نموها، لذا فإن إيقاف العلاج بالريتينوئيدات يؤدي إلى عودة نمو الآفات الورمية سريعاً.

ثالثاً- داء بوفن أو السرطانة حرشفية الخلايا اللابدة:

داء بوفن **Bowen's disease** هو سرطانة حرشفية الخلايا ضمن البشرة، تنشأ غالباً من بشرة الملحقات، ثم تغزو البشرة المجاورة لتصبح في النهاية سرطانة غازية، وعندما تصبح كذلك تسلك سلوك سرطانة ملحقات كشمية anaplastic.

التظاهرات السريرية:

قد يظهر داء بوفن على أي جزء من الجسم. وتتظاهر الإصابة على شكل؛ بقعة حمامية وسفية منتشرة بشكل لطيف وغير مرتشحة، يراوح قطرها بين بضعة مليمترات وعدة سنتيمترات، الآفة واضحة الحدود، والوسوف واضحة ومميزة على نحو يجعل تشخيصها يختلط مع الصداف. تتوسع الآفة ببطء؛ مما يجعل التندب ظاهراً في بعض أجزائها. وحين يأخذ النمو طابعاً غازياً إلى داخل البشرة، تبدي الآفة تقرحاً أو مظهراً كمئياً. وتكون السرطانة الوسفية التي تتطور من داء بوفن غازية أكثر من التي تتطور نتيجة الإصابة بتقرانات keratosis ضيائية.

الوبائيات:

يصيب داء بوفن خاصة الرجال المسنين من العرق الأبيض، وتنمو الإصابة على المناطق المعرضة للضياء. ولدى معظم المصابين بداء بوفن أذية ضيائية مزمنة؛ ما عدا المناطق التناسلية، حيث يكون للأنماط عالية الخطورة من فيروس الورم الحليمي البشري human papilloma virus (**HPV**) شأن في ظهور الإصابة على هذه المناطق وخصوصاً الأنماط: (HPV-16,- 18,- 31,- 35).

التشريح المرضي:

تبدي البشرة فرط تقرن وخلل تقرن وشواكاً واسعاً، وغياب

النضج السليم للخلايا البشروية. تبدو البشرة غير منتظمة، وغالباً ما تشاهد الخلايا الشاذة ضمن كل طبقاتها. وفي كل الأحوال يبقى الفصل واضحاً بين البشرة والأدمة، فالغشاء القاعدي يبقى سليماً، وتبدي الأدمة العليا رشاحة التهابية مزمنة. تميل الخلايا إلى أن تكون كشمية مع معدل عالٍ للنسبة: نوى/سيتوبلازما.

التشخيص التفريقي:

يلتبس تشخيص داء بوفن مع: الصداف، والسرطانة قاعدية الخلايا متعددة المراكز السطحية، وسعفة الجسد، والأكزيمة النمية، والتقران المثي، والتقران السفعي، وداء باجيت وخصوصاً خارج الثدي الذي يشابه داء بوفن سريرياً ونسيجياً، غير أنه لا يشاهد عسر تقرن في داء باجيت. ترتبط المعالجة بالنمط السريري للإصابة، وبما أن السرطانة حرشفية الخلايا التناسلية تحرض بأنماط عالية الخطورة من الفيروسات الحليمية البشرية HPV؛ فإن الحطاط البوفناني bowenoid papulosis يعدّ الآفة السريرية البدئية التي تتطور منها سرطانة حرشفية الخلايا التناسلية بتحريض الفيروسHPV . ولا توجد حدود واضحة تبين متى يتوقف الحطاط البوفناني، وتبدأ السرطانة شائكة الخلايا اللابدة.

المعالجة: تطبق طرق العلاج نفسها المستخدمة لعلاج السرطانة حرشفية الخلايا اللابدة.

رابعاً- الميلانوم الخبيث:

ينشأ الميلانوم melanoma من التحول الخبيث للخلايا الميلانية البشروية بمستوى الوصل البشروي الأدمي وبدرجة أقل في الأدمة والغدد الزهمية أو من الخلايا الميلانية الوحمية في بعض الآفات الطليعية للميلانوم.

الوبائيات:

ازدادت نسبة وقوع الميلانوم في العقود الأخيرة. وهو أكثر أمراض الجلد تهديداً للحياة.

ارتفعت نسبة الوفيات في القرن الماضي بدرجة أقل من زيادة معدلات الوقوع. وازداد معدل وقوع الميلانوم عند بعضهم في السنوات العشرين الماضية، وبلغ عند البيض ثلاثة أضعاف المعدل عند السود في الولايات المتحدة حيث يعدّ حالياً سادس أكثر السرطانات شيوعاً فيها.

إن خطورة حدوث الميلانوم في أثناء الحياة تقدر بمعدل (١/٦٠) أمريكي، وهي ترتفع إلى (١/٣٢) إذا أضيفت الإصابة بالميلانوم الموضع غير الغازي. كما أن أعلى معدلات الإصابة بالميلانوما موجودة في أستراليا ونيوزيلندا.

الوفيات وعوامل الخطر:

يرتبط حدوث الميلانوم بعوامل خطورة متعددة تتضمن لون الجلد الفاتح، والتعرض الشديد لأشعة الشمس في الطفولة والحروق الشمسية، ووجود عدد كبير من الوحمات الشائعة ومختلة التنسج dysplastic، ووجود قصة عائلية للميلانوم، ووجود وحمة متبدلة أو آفة تطورت حديثاً على الجلد والتقدم بالسن.

أظهرت دراسات وبائية دولية أن أشعة الشمس هي السبب الرئيسي لحدوث الميلانوم الجلدي عند البيض. إن نمط التعرض للشمس مهم؛ حيث تحدث الإصابة في المناطق المعرضة على نحو متقطع لأشعة الشمس، فيصاب عند الرجال الجذع وأعلى الظهر خاصة، في حين تصاب الساقان عند النساء، وإصابة الرأس والعنق أقل شيوعاً في كل أنماط الميلانوم.

يعدّ التعرض الشديد والمتقطع لأشعة الشمس وحدوث حروق شمسية عند ذوي النمط الجلدي الفاتح عامل خطورة كبيراً في حدوث الميلانوم.

تتضمن **الأنماط اللونية** للجلد المترافقة مع خطر عالٍ لحدوث الميلانوم وجود: جلد ناقص التصبغ، والشعر الأشقر أو الأحمر، والعيون الزرق أو الخضر، والنمش، والقابلية لحدوث حرق الشمس.

تقدر نسبة وجود قصة عائلية عند مرضى الميلانوم بـ ١٠-١٥٪؛ لذلك من المهم استجواب المريض حول وجود قصة عائلية للإصابة. ويميل الميلانوم العائلي إلى البدء بالحدوث أبكر وبإصابة أولية متعددة وبظهور وحمات مختلة التنسج أكثر مما يحدث في الميلانوم غير العائلي.

تترافق الوحمات وزيادة خطر الميلانوم، وجود أكثر من ١٠٠ وحمة نموذجية عند بالغ أو أكثر من ٥٠ وحمة عند الأطفال أو وحمات لا نموذجية يؤدي إلى زيادة خطر الميلانوم.

تعدّ الوحمات الخلقية الكبيرة طلائع لحدوث الميلانوم؛ لكن درجة الخطورة تختلف باختلاف حجم الآفة، و٧٠٪ من حالات الميلانوم تتطور فيها قبل سن ١٠ سنوات، أما في الوحمات الصغيرة إلى متوسطة الحجم؛ فيكون الخطر أقل ويحدث بعمر متأخر عادة.

مراحل التحول الخبيث:

هناك **خمس مراحل** للتحول الخبيث وتطور حدوث الورم في الخلايا الميلانية اعتماداً على مميزات نسيجية مناعية وجينية، وإن الخطوة الحاسمة في تطور الميلانوم هي الانتقال من طور النمو الأفقي إلى العمودي.

الأشكال السريرية للميلانوم الخبيث:

١- الميلانوم النمشي الخبيث lentigo maligna melanoma: يحدث بعمر أكبر من الأنماط الأخرى للميلانوم، وأكثر ما يشخص في العقدين السابع والثامن. يرافقه معدل نكس عالٍ وفشل استئصال الآفة استئصالاً كاملاً.

التشخيص التفريقي: يجب تفريقه عن التقران السفعي المصطبغ، والنمط المسطح للتقرانات المثية، والشكل النسيجي للورم القتاميني الخبيث.

٢- الميلانوم المنتشر السطحي superficial spreading melanoma (SSM): أكثر أنماط الميلانوم شيوعاً عند البيض، يشكل نحو ٧٠٪ من كل أنماط الميلانوم. يشخص في العقد الرابع والخامس. يتوضع على نحو خاص على الأطراف السفلية عند النساء وأعلى الظهر عند الرجال. تظهر الآفة الباكرة بشكل اندفاع بقعي بني غير متناظر، ويكون له حواف غير منتظمة وحجم أكبر من ٦ملم، مع احتمال وجود تدرجات متباينة من الألوان (البني - الأسود - الرمادي - الأزرق - الأحمر والأبيض). هذا النمط هو الأكثر ترافقاً ووحمة موجودة سابقاً في ٥٠٪ من الحالات. تترقى الآفة غالباً ببطء على مدى أشهر أو سنوات.

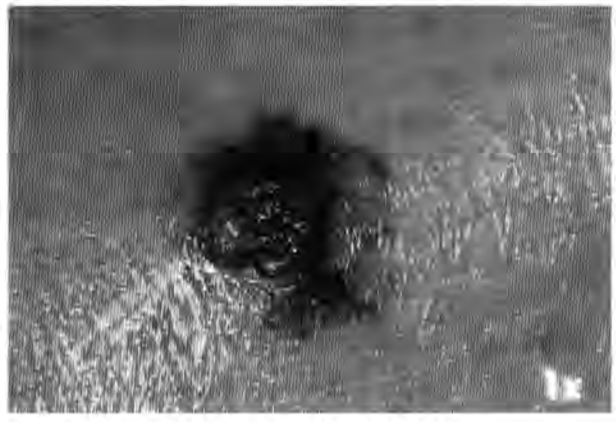
يترافق النمو الأفقي وانتشار الخلايا الميلانية للبشرة، وباستمرار النمو تصبح الآفة محسوسة؛ مما يدل على أنها ترقت باتجاه مرحلة النمو العمودي. تخالف الشامة الخبيثة بأنها لا تتعلق بأذية الجلد الضيائية المزمنة.

التشخيص التفريقي: تفرق عن التقران المثي، والتقران السفعي المصطبغ، والسرطانة حرشفية الخلايا المصطبغة كما قد يلتبس الميلانوم الباكر مع الوحمة ميلانية الخلايا الحميدة اللانموذجية.

٣- الميلانوم العقيدي nodular melanoma: ثاني أكثر أنماط الميلانوم شيوعاً، يؤلف نسبة ١٥-٣٠٪ من كل أنماط الميلانوم. يشخص في العقد الخامس والسادس بعمر وسطي ٥٣ سنة. يصاب الذكور أكثر من الإناث بنسبة ٢:١.

يتوضع هذا الشكل غالباً على المناطق المعرضة للشمس، والجذع هو أكثر الأماكن إصابة. ويتميز بالتطور السريع على مدى أسابيع إلى أشهر. ويميل إلى أن ينشأ تلقائياً أكثر من ظهوره على وحمة موجودة سابقاً.

يبدو الورم بشكل آفة مرتفعة وحيدة الشكل سليلانية قبية أو معنقة بلون بني داكن أو أسود، تتقرح غالباً أو تنزف لأقل رض، وفي ٥٪ من الحالات هي لا ميلانية. إنذار هذا النمط سيئ بسبب نموه السريع؛ ولأنه يكون عميقاً حينما يستأصل.



الشكل (٣) ميلانوم خبيث عقيدي

كثيراً ما يلتبس تشخيص هذا النمط من الميلانوم - بسبب نموه السريع وفقدان صباغ الميلانين نسبياً - بالسرطانة قاعدية الخلايا أو الحبيبوم المقيح أو الورم الوعائي أو ورم المنسجات (الورم الوعائي الصلب) histiocytoma في حين تلتبس الآفات المصطبغة مع الوحمات الزرق أو السرطانة قاعدية الخلايا المصطبغة.

٤- ميلانوم نمش الأطراف acral lentiginous melanoma (ALM): تختلف نسبة حدوثه كثيراً بين المجموعات العرقية. يؤلف ٢-٨٪ من الميلانوم عند القوقاز؛ لكنه يؤلف النمط الأكثر شيوعاً عند ذوي الجلد الداكن ٦٠-٧٢٪ عند السود و٢٩-٤٦٪ عند الآسيويين. ويدخل في هذه المجموعة ٥٠٪ من كل الميلانوما التي تصيب القدم.

العمر الوسطي للإصابة ٦٥ سنة بنسبة متساوية عند الجنسين. أكثر ما تتوضع في الأخمصين، ويليهما الراحتان وتحت الأظفار (٦٠٪).

سريرياً: آفة مصطبغة بقعية كبيرة تحيط بورم مرتفع غازٍ بلون بني مسود، وحواف غير محددة بدقة. من الشائع وجود النقائل للعقد اللمفية المجاورة؛ لأن التشخيص غالباً ما يكون متأخراً.

قد يلتبس مع ثؤلول أخمصي أو ورم دموي؛ مما يؤدي إلى تشخيصه في مراحل متقدمة، وتكون النتائج لذلك سيئة. تعدّ علامة هتشنسون - وهي وجود اصطباغ في طية الظفر الخلفية - علامة إنذارية سيئة.

٥- الميلانوم المخاطي melanoma of the mucosa: نادر قد يشاهد في الملتحمة، وجوف الفم ولاسيما الحنك وفي مخاطية الأنف والمخاطية التناسلية (الفرج، والإحليل، والمنطقة حول الشرج).

المظهر السريري الأكثر شيوعاً هو وجود اندفاع بقعي مصطبغ غير منتظم يتقرح أحياناً، وقد يكون مرقطاً، ويمتد

لسنوات قبل أن يرتفع عن سطح الجلد، ويُبدي نموذج نمو وصلياً. غالباً ما يراجع المرضى بمرحلة متأخرة باستثناء إصابة الملتحمة.

آفات الملتحمة مرئية بسهولة، ويراجع المرضى عادة بشكوى زيادة حجم وحمة لا نموذجية موجودة سابقاً لديهم.

العلاج:

العلاج الوحيد الشافي للميلانوم هو الاستئصال الجراحي الكامل والباكر. لا يوجد أي دليل على أن الخزعة أو الاستئصال الجراحي للميلانوم الأولي يقود إلى زرع الخلايا الورمية في الأنسجة، ويؤثر بذلك في البقيا. تتضمن الوسائل العلاجية: العلاج الجراحي، والعلاجات الملطفة (الكيميائية، الشعاعية، الجينية).

يحدث الانتقال في المرحلة الباكرة على نحو نموذجي عبر اللمف، وقد يكون اعتلال العقد اللمفية الناحي العلامة الأولى، وتنتقل لاحقاً عبر الجريان الدموي، وتصبح واسعة الانتشار. تبدو النقائل السواتل بشكل عقيدات مصطبغة حول مكان الاستئصال. التوضع الرئيس للميلانوم النقيلي هو الجلد إلا أن كل الأعضاء عرضة للإصابة. في الحالات الشديدة يحدث ملان معمم مع وجود الميلانين في البالعات والخلايا الإندوتليالية والناسجات.

نادراً ما يشخص لدى المرضى ميلانوم نقيلي من مصدر مجهول، ويمكن أن يبدي فحص كامل الجسم بقعة ضمورية زائلة الصباغ ناجمة عن آفة أولية متراجعة، ويكون معدل البقيا لخمس سنوات ٤٠٪ من الحالات.

التدبير:

١- تحديد مرحلة الميلانوم: بالخزعة.

٢- تقييم النقائل الموضعية:

أ- النقائل الكبدية:

● يجب تقييم المرضى جيداً ودراسة مدى الانتشار الموضعي بوساطة جس العقد اللمفية جيداً، خاصة صف العقد الأولية المتسلسلة الحاضنة.

● إذا وجدت عقدة لمفية مجسوسة أو عقدة أدمية تحت الجلد في منطقة الميلانوم الأولي، يمكن استخدام الرشف بالإبرة الرفيعة لإجراء تشخيص نسيجي (NCCN).

● يجب استئصال العقدة اللمفية إذا كان الرشف بالإبرة الرفيعة غير حاسم أو غير مقنع.

قد تكون الطريقة غير الراضة الأكثر حساسية لتحري النقائل الصغيرة إلى العقد اللمفية هي التصوير غير الغازي (غير الراض)، والأكثر شيوعاً هو التصوير المقطعي المحوسب أو التصوير المقطعي البوزيتروني.

ب- النقائل المجهرية: تعدّ خزعة العقدة الحارسة أحد أبرز التطورات المهمة في تدبير الميلانوما خلال العقد الأخير. وهي تقنية تستعمل لتحري النقائل المجهرية غير المجسوسة في العقد اللمفية الناحية عن طريق التعرف إلى الصبغة الزرقاء - المحقونة ضمن الأدمة في منطقة الميلانوم الأولي - في العقدة الحارسة في ٩٠٪ من الحالات، وكانت ١٥٪ من العقد الحارسة حاضنة للميلانوم، وبيّن استئصال العقد اللمفية وجود إصابة بالميلانوم في ١٪ فقط من العقد غير الحارسة.

٢- تقييم النقائل البعيدة:

● ليس من الضروري إجراء أي استقصاءات إضافية في المرحلة 0 والمرحلة 1A.

● تجرى صورة صدر أو تصوير مقطعي محوسب للصدر أو كلاهما معاً، إضافة إلى نازعة الهدرجين اللبنية LDH في المرحلة III وIV.

مبادئ الخزعة والعلاج الجراحي لمرضى الميلانوم:

الخزعة المفضلة هي الخزعة الاستئصالية لكامل الآفة مع هامش أمان ضيق. أما الخزعة بالخرَامة punch فمقبولة حين عدم استطاعة إجراء خزعة استئصالية لكامل الآفة، وذلك حين تكون الآفة كبيرة الحجم، وتتطلب جراحة واسعة لإزالتها كاملة.

١- الميلانوم النمشي الخبيث:

● يستأصل مع حواف ١سم خارج الآفة المرئية سريرياً أو حول ندبة الخزعة إلا حين وجود مركّب منبسط للآفة على عضو أساسي ومهم مثل الجفن، وفي هذه الحالة تقبل حواف أمان أقل.

● يجب الوصول في أثناء الاستئصال في العمق حتى اللفافة أو العضلات المتوضعة تحت الآفة عند غياب اللفافة، ويمكن استعمال السدائل flap أو الطعوم الجلدية لإغلاق الجرح.

٢- الميلانوم الموضع: يستأصل مع هامش أمان ٠,٥سم.

ليس من الضروري إجراء استئصال للعقد اللمفية إلا إذا كانت مجسوسة سريرياً ومشكوكاً بأمر إصابتها.

٣- الميلانوم المنتشر سطحياً (العقيدي) ميلانوم نمش الأطراف:

أ- يكون النمو غير المتناظر شائعاً، وفي هذه الحالات قد تكون الحواف المعيارية المتناظرة غير مفيدة للمريض إذ قد يكون إغلاق الجرح صعباً.

ب- في هذه الحالات قد يكون من المفيد إجراء الجراحة المجهرية لموث Mohs (هو إجراء محافظ على الأنسجة).

ج- أما الاستئصال فيختلف بحسب ثخن الورم، فإذا كان:

ثخن الورم < ١ملم يجرى:

● استئصال كامل الآفة مع هامش أمان ١سم يقاس بدءاً من حواف الآفة.

● يستأصل في العمق حتى الصفاق أو العضلة المتوضعة تحت الآفة حين غياب الصفاق، وغالباً ما يمكن الإغلاق البدئي المباشر دون الحاجة إلى طعم أو سديلة.

● ليس من الضروري استئصال العقد ما لم تكن مجسوسة سريرياً أو مشكوكاً بأمرها.

أما إذا كان ثخن الورم ١ملم-٤ملم فيجرى:

● استئصال الآفة مع هامش أمان ٢سم من حواف الآفة، عدا الوجه حيث من الضروري أن تكون هوامش الأمان أقل.

● يستأصل في العمق حتى الصفاق أو العضلة المتوضعة تحت الآفة عند غياب اللفافة، وقد يكون التطعيم ضرورياً.

● تطبق إجراءات العقدة الحارسة للأورام ذات السماكة ≤ ١ ملم.

● الاستئصال العلاجي للعقد اللمفية ضروري حين تكون العقد مجسوسة سريرياً أو مشكوكاً بإصابتها.

● تستأصل العقد اللمفية على نحو انتقائي والعقد الحاضنة التي تخفي بداخلها خلايا ورمية فقط. أما إذا كانت العقدة الحارسة سلبية؛ فلا تستأصل العقد اللمفية.

قد يتطلب ميلانوم صفيحة الظفر بتر الإصبع أو تطعيماً جلدياً تالياً للجراحة.

يمكن استخدام العلاجات غير الجراحية عند المريض المرشح الضعيف للجراحة مثل الإيميكيمود الموضعي والعلاج الشعاعي.

يمكن علاج النقائل المستقرة بالاستئصال الجراحي، أو الإنترفيرون، أو ليزر CO2 أو حقن BCG موضعياً.

أثبت استعمال دينتروكلوربنزين في نقائل الميلانوم أنه يحرض التراجع الموضعي؛ ولكنه لم يمنع النقائل إلى العقد اللمفية أو إصابة الكبد.

تتضمن **الخيارات العلاجية** لعلاج المرحلة IV من المرض: إعادة الاستئصال، والعلاج الشعاعي، وداكاربازين، وتيموزولوميد temozolomide، وإنترلوكين -٢، والعلاج الكيميائي المشترك.

العلاج المساند adjuvant therapy: هو العلاج المقدم لمريض خضع لاستئصال كل الأورام المثبتة في جسمه، ولكن المريض يعدّ ذا خطورة عالية للنكس (مثال مرحلة II b, III).

يجب مناقشة العلاج المساند مع المرضى الذين تكون العقد لديهم إيجابية أو الذين يكون ثخن الميلانوم لديهم ٤ملم مع عقد سلبية، أو الميلانوم المتقرح أو مستوى IV, V بحسب كلارك.

يتضمن العلاج المساند:

● إنترفيرون.

● لقاحات الميلانوم.

● إشباع النقائل التابعة ضمن الطرف المعزول (عزل الطرف وتشريب النقائل التابعة ضمنه).

يعدّ العلاج المناعي بالجرعات العالية من الإنترفيرون العلاج الداعم الأكثر شيوعاً والوحيد المقبول من FDA الذي أطال فترات هجوع المرض في المصابين بالمراحل III- IIB، وحسَّن البقيا في بعض الدراسات.

علاج النقائل البعيدة أو المنتشرة treatment of distal and/or disseminated metastases:

١- يمكن استئصال النقائل الحشوية المفردة المستقرة خلال الأشهر ٣ - ٦ السابقة.

٢- لا يعدّ الميلانوم ورماً حساساً للأشعة على نحو جيد ولكن يستعمل العلاج الشعاعي لتدبير النقائل الدماغية، وقد يكون العلاج الشعاعي ملطفاً في انضغاط النخاع الشوكي النقيلي أو النقائل العظمية المؤلمة.

تتضمن العلاجات الجهازية للنقائل:

١- **العلاج الكيميائي الجهازي:** يتضمن العوامل المؤلكلة، والوحيد المقبول من قبل FDA هو داكاربازين dacarbazine. وكذلك الـ fotemustine في الانتقالات الدماغية (موافقة هيئة الدواء الفرنسية AMM).

٢- **العلاج المناعي:** الجرعات العالية من الأنترلوكين هي العلاج المناعي الوحيد المقبول من FDA للميلانوم النقيلي والذي قد تكون الاستجابة فيه تامة طويلة الأمد وبالمشاركة مع الأنترلوكين.

٣- **العلاجات الكيمياحيوية:** لم يتبين أن لها فوائد تذكر للبقيا بالمقارنة بالعلاج المناعي أو الكيميائي وحده.

٤- **العلاجات الهدفية targeted therapy:** لا توجد أي معالجة هدفية فعالة حتى الآن في علاج الميلانوما. وتتركز الدراسات حالياً على كابحات BRAF (sorafenib) وكابحات MEK (azd 6244) وعلى المعالجة المناعية الهدفية نحو CTLA-4 (IPILI mumab)، ومن المحتمل الموافقة على استعمالها قريباً.

المتابعة:

الميلانوم ذو خطورة عالية للنكس الموضعي (في الموضع أو المنطقة) والنكس البعيد.

يستطب عند جميع المصابين بالميلانوم المتابعة المنتظمة كل ٣-٦ أشهر لمدة ١-٣ سنوات بعد التشخيص، ثم سنوياً، ويعتمد هذا على مرحلة المرض.

الوقاية:

تتضمن الوقاية الأولية التعرض السليم والآمن لأشعة الشمس، الذي يتضمن التعرض المحدود للأشعة فوق البنفسجية والوقاية من حروق الشمس خاصة في الطفولة واليفع عندما تكون الخطورة في حدها الأعلى. استعمال طرق الوقاية المختلفة في أثناء التعرض. أما هدف الوقاية الثانوية فهو التشخيص الباكر الذي يخفض على نحو ملحوظ من المراضة والوفيات.

الساركومات

محمد نبيل راجح

الساركومات sarcomas مجموعة من الأورام الشائعة غير المتشابهة من وجهة الإنذار والعلاج وتنشأ من أنسجة اللحمة المتوسطة البدائية primitive mesenchyme مثل العضلات والنسج الضامة والأوعية الدموية. تتميز هذه المجموعة من الأورام بقابلية النكس الموضعي وقابلية الانتقال ولاسيما عبر الأوعية الدموية وأقل من ذلك عبر السبيل اللمفاوي. وكثيراً ما كانت تعالج بالجراحة فقط ولاسيما الجراحة الباترة، ولكن تطور مفهوم العلاجات متعددة الاختصاصات أدى إلى تحسن نتائج المعالجة وفرص الشفاء كما قلّت نسب الجراحة الباترة، ومما ساعد على ذلك تحسن التعاون بين أعضاء الفريق الطبي المعالج وتحسن التقنيات الجراحية والشعاعية وتحسن المعالجة الكيميائية ولاسيما المتممة منها.

يشفى نحو نصف المصابين بالساركومات ويقضي النصف الآخر بسبب النقائل البعيدة ولاسيما الرئوية منها، ولم تتبدل هذه الإحصائيات عبر السنين مع تحسن نتائج المعالجة عموماً.

تؤلف الساركومات ١٪ من الأورام السرطانية. وتختلف نسبة الشفاء أو الاستجابة للمعالجة باختلاف العمر ونوع الساركومة، فالصغار يستجيبون أكثر من الكبار وبعض الأنواع كالساركومة العضلية المخططة تستجيب أكثر من غيرها. ويعتقد أن الساركومات تزداد مع الأيام وقد يكون ذلك بسبب تحسن وسائل التشخيص أو زيادة الإصابة ببعض الساركومات المرافقة لعوز المناعة المكتسب (الإيدز).

ليس هناك سبب واضح للساركومات مع أنها ترافق عدداً من الحالات المرضية، لكن العلاقة بهذه الأمراض لا تصل إلى درجة السببية. يذكر من هذه الأمراض الأخماج الفيروسية كفيروس إيبشتاين بار والإصابة بساركومة العضلات الملس، وظهور الساركومة الوعائية بعد عدة سنوات من معالجة سرطان الثدي، وترافق الورم الليفي العصبي وساركومة غمد العصب المحيطي، وترافق متلازمة لي- فراوميني Li- Fraumeni ونسبة عالية من الإصابة بالساركومات.

التشخيص:

تختلف الأعراض باختلاف نوع الساركومة وهي غير نوعية. يتظاهر المرض غالباً بوجود كتلة غير مؤلمة يزداد حجمها وتختلف أعراضها باختلاف مكانها. وقد تصبح الكتلة كبيرة جداً قبل أن تشخص في ساركومات خلف الصفاق والحوض وقد تكشف وهي صغيرة كما في ساركومات نهاية الأطراف.

تتفاوت سرعة نمو الساركومات حتى قد يلتبس بعضها بالأورام السليمة لبطء نموها الشديد. ويعتمد التشخيص على الفحص السريري والشعاعي لوجود بعض الميزات الشعاعية المشخصة أحياناً في بعض الساركومات العظمية. والتصوير بالمرنان أساسي في التشخيص لكشفه تفاصيل العظم والعضلات وغيرها من الأنسجة الرخوة وتوضيح علاقة الكتلة وحدودها مع الأنسجة المحيطة ولاسيما الأوعية والأعصاب بما يفيد للتخطيط لاستئصالها جراحياً. ويستطب تصوير الصدر المقطعي المحوسب في كل حالات الساركومة لكشف الانتقالات التي تنقل مرحلة المرض حين وجودها إلى المرحلة المتقدمة مما يجعل الشفاء نادراً ويصبح هدفُ المعالجة ملطفاً فقط. ولم تعرف فائدة الوسائل التشخيصية الحديثة كالتصوير البوزيتروني الكبير الكلفة ولا ينصح بإجرائه للتشخيص أو المتابعة.

والخزعة هي السبيل الأنسب للتشخيص ويفضل أن تكون بإبرة ثخينة تأخذ عيّنة من لب الورم وهي طريقة فعالة وآمنة للتشخيص ولا ينصح بالخزعة المفتوحة. ويفضل أن يكون المشرح المرضي من ذوي الخبرة أو المتخصص بالساركومات.

التشريح المرضي:

يوجد أكثر من خمسين نوعاً من الساركومات بحسب منظمة الصحة العالمية، ويبين التشريح المرضي نوع الخلية ودرجة التمايز تحت المجهر وعدد الانقسامات الخلوية بالتكبير العالي واتساع التموت الخلوي ونسبة الأنسجة الضامة مقارنة بالخلايا الخبيثة الذي يعكس شدة خباثة الورم. وقد يتطلب الأمر دراسة بالتلوينات المناعية أو دراسة صبغية جزيئية لكشف بعض الأنواع مثل الأورام السدوية المعدية المعوية GIST التي يوجد لها في الوقت الحاضر معالجة موجهة فعالة جداً.

وفيما يلي **بعض الأنواع الشائعة من الساركومات:**

- الساركومة المنسجة الليفية malignant fibrous histiocytoma.



الشكل (١) الساركومة المنسجة الليفية

● الساركومة الشحمية liposarcoma.

● الساركومة الوعائية angiosarcoma، ساركومة كابوسي Kaposi's sarcoma.

● الساركومة الزليلية synovial sarcoma.

● أورام الأديم الظاهر العصبية الخبيثة malignant peripheral neuroectodermal tumor ومثالها الورم الأرومي



الشكل (٣) الساركومة الزليلية

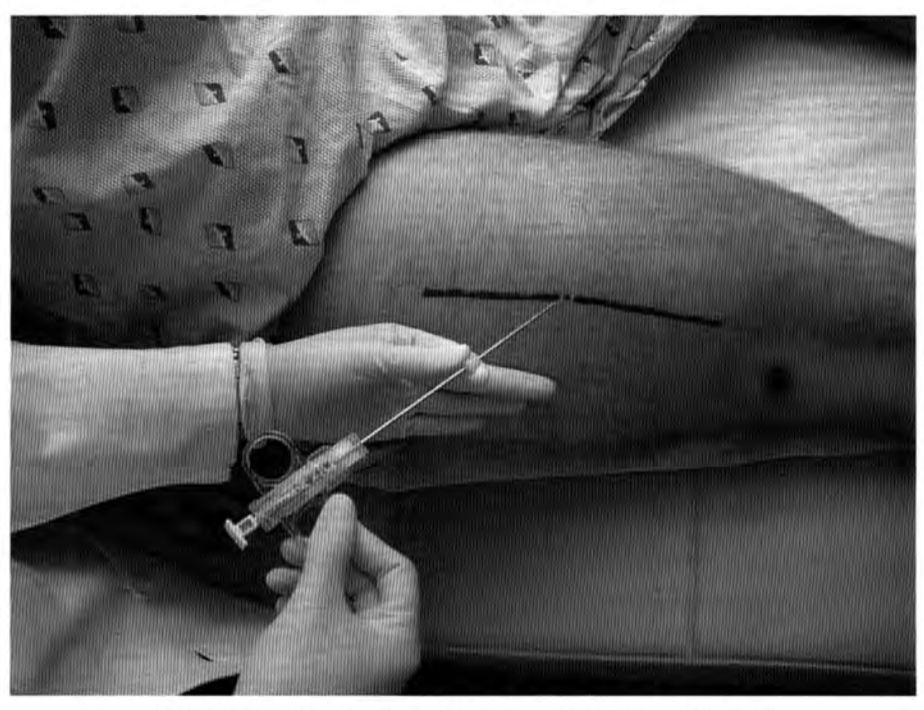
العصبي neuroblastoma.

● الساركومة الغضروفية chondrosarcoma.

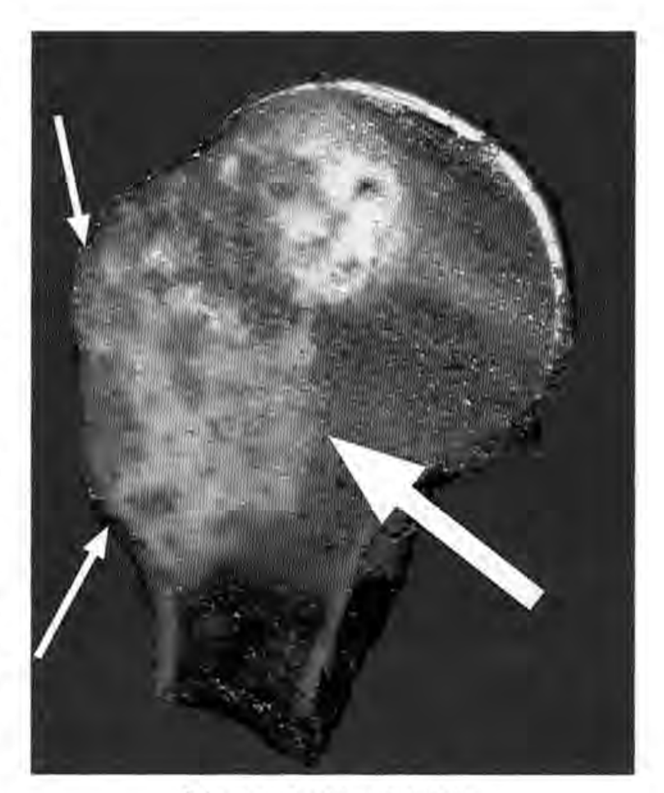
● الساركومة العظمية ومثالها osteosarcoma, Ewing's sarcoma.

المعالجة:

من المبادئ العامة لمعالجة الساركومات ألا يتخذ قرار المعالجة أحد الاختصاصيين من دون استشارة أختصاصيين



الشكل (٢) الساركومة المنسجة الليفية خزعة بالإبرة الدقيقة Tru-Cut



الشكل (٤) الساركومة الغضروفية

آخرين لاختيار أنسب تدبير لمعالجة هذه الساركومات. كما أن تحديد المرحلة والدرجة وحجم الورم مهم جداً في التخطيط للمعالجة، وأولويات المعالجة هي منع الانتقالات وإحداث هوادة كاملة للورم. وقد تطبق المعالجة الكيميائية والشعاعية المتممة بعد استئصال الورم.

الجراحة هي المعالجة الأساسية للورم الموضع بالاستئصال الكامل جملةً (en bloc)؛ والمعالجة الكيميائية ضرورية جداً في الساركومات من النوع العضلي المخطط وورم إيوينغ Ewing.

١- الجراحة: هدف الجراحة استئصال الورم استئصالاً تاماً الأمر الذي قد يؤدي إلى الشفاء في غياب الانتقالات. ولما كانت الساركومات تنمو على نحو كروي وتضغط بنموها السريع نسبياً الأنسجة المجاورة مشكلة المحفظة الكاذبة؛ فإن استئصال الكتلة البسيط من دون المحفظة يؤدي إلى نكس موضعي في ٩٠٪ من الحالات، ويهيئ النكس الموضعي للانتقالات الجهازية فيهدد حياة المريض، مع العلم بأن إعادة استئصال سرير الورم يترافق والنكس الموضعي بنسبة ٣٠٪. ولا تفيد المعالجة الشعاعية في معالجة ما لم يكمله الجراح بالاستئصال الواسع مع الحواف السليمة. وهناك الآن دراسات سريرية للمحافظة على الأطراف ومنع البتر تشير إلى إمكانية ترك حافة مصابة صغيرة جداً بقرب عضو تشريحي حيوي لا يمكن استئصاله مع نكس موضعي بمعدل ٤٪ بالمعالجة الشعاعية المساعدة. ولذلك كان من المفيد استئصال الورم مع حافة سليمة ٢-٣سم في محيطه.

ومن الممكن في بعض أنواع الساركومات ذات التمايز الورمي الجيد إجراء تحويلات الأوعية أو استئصال بعض الأعصاب حين وجود ارتشاح ورمي فيها وهو خيار مفضل إذا كان البديل هو البتر، والإعاقة الناجمة عن هذا الاستئصال العصبي نادرة.

وحين وجود ورم متقدم موضعياً تستطب المعالجة الكيميائية قبل الجراحة لتصغير الورم وتسهيل استئصاله وهي النمط الأمثل للمعالجة.

البتر ضروري في الحالات المتقدمة من ساركومات الأطراف وهو ما يحدث في ١٠٪ من المرضى وقد يسبق ذلك محاولة جراحية أو كيميائية للمحافظة على الطرف. ويجب أن يكون البتر شاملاً لأن النكس غالباً ما يكون في الجانب الداني.

لا يصاب الجلد في معظم الحالات ويجب المحافظة عليه لإعادة العضو - بالجراحة التجميلية - إلى شكل مقبول يؤدي وظيفة العضو المريض. وقد يجري نقل طعم عضلي جلدي أو ما يعرف بالـ Flap.

٢- المعالجة الشعاعية: تطبق لكل المرضى الذين استؤصل فيهم الورم من دون حافة سليمة كافية، كما تطبق لكل المرضى بالساركومة عالية الدرجة حتى لو كان الاستئصال الواسع محققاً، بيد أنها لا تستطب في ساركومات النسج الرخوة المتوضعة في البطن خوفاً من تعرض الأعضاء السليمة لإشعاع زائد.

تفيد المعالجة الشعاعية قبل الجراحة أو في أثنائها في حالات مختارة، وهي من الأمور غير المتفق عليها بين الخبراء في معالجة الساركومات، بيد أنه ثبت عدم فائدة العلاج الإشعاعي بعد الاستئصال التام للساركومة العظمية osteosarcoma.

تطبق المعالجة الشعاعية في حالات النكس إذا لم تعط في أثناء المعالجة الأولية، وقد يفيد استعمال تقنيات المعالجة الشعاعية الحديثة مثل المعالجة الشعاعية معدلة الشدة IMRT.

٣- المعالجة الكيميائية: يكون العلاج الكيميائي في الساركومات ملطفاً أو متمماً، وسيئة هذا العلاج ضعف تأثيره في نصف الحالات تقريباً. وتختلف استجابة المرض للعلاجات الكيميائية المختلفة بحسب نوع الساركومة،

فاستجابة بعضها جيدة مثل ساركومة إيوينغ في حين لا يستجيب غيرها البتة مثل الساركومة الغضروفية.

٤- المعالجة (المتممة) المساعدة adjuvant: وهي موضع خلاف بين المعالجين الكيميائيين، ففي الدراسة التي دمجت فيها دراسات كثيرة (meta- analysis) لم تثبت زيادة البقيا بالمعالجة المتممة، في حين أثبتت دراسات أخرى فائدة هذه المعالجة في البقيا في المصابين بالساركومات عالية الدرجة حين استعمال جرعات كيميائية مكثفة.

٥- المعالجة الملطفة palliative: يصبح هدف المعالجة - لكل المرضى غير القابلين للجراحة الموضعية أو في الانتقالات الجهازية - تلطيف المرض أو تأخير الأعراض السريرية، وتعتمد هذه المعالجة على نحو أساسي على الأيفوسفامايد ifosfamide والأدريامايسين Adriamycin ويمكن استعمال الأخير وحيداً ويعده بعضهم الخيار المفضل. ويفضل في الصغار وذوي التحمل الجيد استعمال جرعات عالية من الأيفوسفامايد مع الأدريامايسين الذين تصل فيها الاستجابة إلى خمسين بالمئة ووسطي عمر ١٢ شهراً، وليس ما يثبت إطالة البقيا في انتقالات الساركومات الجهازية. وهناك بعض أنواع الساركومات التي تستجيب للعلاج الكيميائي من نوع جيمستامين باكليتاكسيل.

ومن الأدوية الحديثة الفعالة في الساركومة ترابكتيدين trabectidin (Yondelis) وهو مركب طبيعي من اشنيات بحرية يثبط نسخ الدنا DNA، وهو فعال في الساركومات المعندة على العلاج الكيميائي والناكسة ولاسيما في الساركومات العضلية الملساء leiomyosarcoma وكذلك في الساركومات الشحمية liposarcoma، وتبلغ نسبة الاستجابة له ٤٪ ونسبة ثبات وضع الورم ٢٤٪ مع وجود آثار سمية متعددة.

وفيما يلي بعض الساركومات التي لها صفات مميزة وعلاج مميز:

١- أورام السدى المعدية المعوية GIST:

هي من الأمراض النادرة تنشأ بسبب تفعيل طفرات من الجين المحرض لتشكيل الورم «كيت KIT»، وهي مستقبلة التيروزين كيناز، يمكن كشف هذه الأورام وتأكيد تشخيصها بالتلوينات المناعية. ومن السبق الطبي الكبير في العصر الحالي كشف الأيماتينيب imatinib (Glivec) وهو مركب دوائي مثبط مباشر للتيروزين كيناز يعطل الخلايا ويؤدي إلى موتها، وهو معالجة فعالة جداً وملطفة لهذا المرض حين انتشاره أو بشكله الموضع غير القابل للاستئصال الكامل، كما أن الدواء فعال أيضاً بعد استئصال الورم كاملاً بوصفه



الشكل (٥) أورام السدى المعدية المعوية GIST.

معالجة مساعدة. وهناك علاج بديل للمرضى المعندين وهو دواء سونيتينيب sunitinib وهو مثبط للتيروزين كيناز متعدد الأهداف.

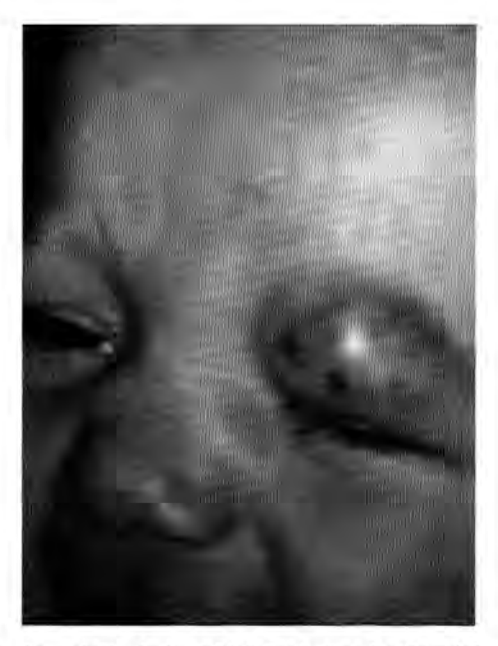
٢- ساركومة كابوسي Kaposi s sarcoma:

تحدث على نحو خاص في المصابين بنقص المناعة المكتسب «الإيدز»، وتتظاهر ببقع مصطبغة جلدية مرتفعة وغالباً ما تصيب الطرفين السفليين. وقد تصيب أي عضو وتكون خطيرة في الإصابات الرئوية. وقد تصيب كبار السن من دون وجود الإيدز وعندها تكون بطيئة النمو، في حين تكون سريعة النمو في مرضى نقص المناعة وفي الشكل الذي يصيب الأطفال في إفريقيا. تختلف المعالجة بحسب اتساع الإصابة بين معالجة موضعية بالأشعة أو معالجة جهازية كالعلاج الكيميائي بالدوكسوروبيسين أو المناعي بالإنترفيرون.

٣- ساركومة العضلات المخططة rhabdomyosarcoma:

هي أكثر أورام النسج الرخوة عند الأطفال شيوعاً منذ الولادة حتى عمر ١٤ سنة وتؤلف نحو ٦٪ من مجمل أورام النسج الصلبة عند الأطفال. تصيب أي موقع في الجسم ولكنها أكثر ما تصيب الرأس والعنق وعلى نحو أقل السبيل البولي التناسلي وأقل من ذلك إصابة الأطراف والجذع والمنطقة خلف الصفاق.

تنتمي ساركومة العضلات المخططة إلى مجموعة الأورام الصغيرة والمدورة التي تتضمن ساركومة إيوينغ واللمفومة وأورام الأرومة العصبية neuroblastoma. ويتطلب التشخيص الأكيد الدراسات المناعية النسجية باستعمال أضداد العضلات المخططة: acting وdesmin. هناك أربعة أنماط مميزة لهذه الساركومة ويؤلف النمط الجنيني٦٠٪ منها؛ والنمط



الشكل (٦) ساركومة عضلية مخططة في الجفن العلوي عند طفل.



الشكل (٧) ساركومة عضلية مخططة في الحوض.

العنقودي botryoid ٦٪؛ والنمط السنخي alveolar ١٥٪ وهو ذو الإنذار الأسوأ؛ وأخيراً النمط المتعدد الأشكال pleomorphic وهو نمط البالغين ويندر عند الأطفال. ويلاحظ أن ٢٠٪ من المرضى لديهم ورم غير متمايز.

المظاهر السريرية: المظهر السريري الأكثر شيوعاً هو وجود كتلة في الجسم قد يرافقها أعراض ناجمة عن الموضع الذي توجد فيه كالرعاف مثلاً أو شلول الأعصاب القحفية أو الجحوظ أو البيلة الدموية.

التشخيص: تتحدد الوسيلة التشخيصية تبعاً لموقع الآفة والأعراض المصاحبة، ومن سوء الحظ أن التشخيص يأتي دوماً متأخراً.

الإنذار: يتعلق بموقع الورم التشريحي والعمر والعوامل البيولوجية والمرحلة الورمية؛ فالحجاج والسبيل البولي التناسلي من المواقع ذات الإنذار الأفضل في حين يكون الإنذار أسوأ في أورام الجذع والأطراف. والإنذار في الأطفال الذين تراوح أعمارهم بين ١-٩ سنوات أفضل مما هو في الأطفال الذين تزيد أعمارهم على ٩ سنوات. كما أن الإنذار أفضل في الخلايا مفرطة الصيغة الصبغية hyperdiploidy مما في الخلايا منقوصة الصيغة الصبغية hypodiploidy.

العلاج: إنذار المعالجة أفضل في الأطفال الذين يمكن استئصال الورم لديهم استئصالاً تاماً، ولسوء الحظ فإن معظم الأورام لا يمكن استئصالها استئصالاً تاماً. يجب تحديد حواف الورم في أثناء العمل الجراحي بدقة مع البحث عن إصابات أو نقائل ناحية. وتوضع خطة العلاج اعتماداً على الموقع التشريحي ومرحلة الورم، ويعطى العلاج الكيميائي أحياناً قبل الجراحة في محاولة لتصغير الكتلة الورمية وليمكن بعد ذلك استئصال الورم استئصالاً تاماً مع الحفاظ على البنى والأعضاء الحيوية في الجسم. ولتسهيل اعتماد خطة معالجة مثالية يصنف المرضى في مجموعات بحسب إمكانية الاستئصال الكامل وغيره. تضم المجموعة الأولى المرضى الذين يمكن استئصال الورم لديهم استئصالاً كاملاً ثم يتبع ذلك علاج كيميائي مساعد، وفي المجموعتين الثانية والثالثة يعطى علاج كيميائي و/أو علاج إشعاعي قبل الجراحة للسيطرة الموضعية على الورم ثم تجرى الجراحة وتتبع بالمعالجة بالإشعاع في حال عدم إجرائها قبلاً ثم تتابع المعالجة الكيميائية حتى نهاية السنة، وفي المجموعة الرابعة يستعمل العلاج الكيميائي فقط.

يبلغ معدل البقيا ٩٠٪ من الحالات التي يستؤصل الورم فيها كاملاً. أما المرضى الذين لديهم الورم غير قابل للجراحة ولكنه موجود في مكان موضع كالحجاج مثلاً فتكون فرصة البقيا طويلة الأمد فيهم جيدة، في حين تكون البقيا قصيرة الأمد في المصابين بورم منتقل ويكون هدف العلاج فيهم المحافظة على هدأة المرض وتحسين نوعية الحياة.

٤- الساركومة العظمية osteosarcoma:

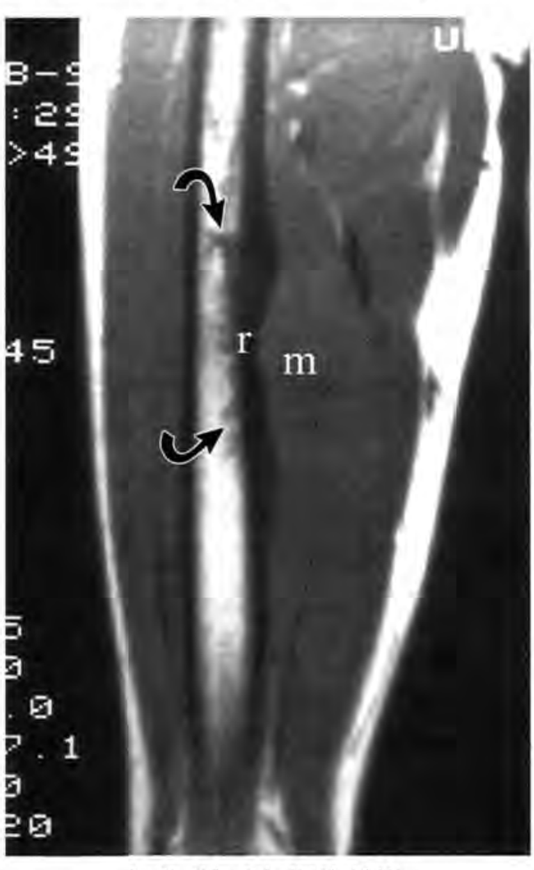
أكثر ما يتعرض الأطفال لحدوث الساركومة العظمية في فترة النمو، يكون الأطفال المصابون بالساركومة أطول من أقرانهم مما يشير إلى وجود ترابط بين النمو السريع وحدوث تطور خبيث. تؤهب عدة حالات جينية لحدوث الساركومة

العظمية فالمرضى المصابون بورم أرومي شبكي retinoblastoma عائلياً تزيد فيهم نسبة حدوث الساركومة العظمية. كما أن العلاج الشعاعي قد يؤدي إلى حدوث الساركومة العظمية في أي مكان في الجسم. وكذلك بعض الأمراض الأخرى العظمية والوراثية تحمل خطورة حدوث الساركومة العظمية مثل متلازمة روثموند طومسون وخلل التنسج dysplasia الغضروفي والليفي.

التشريح المرضي: هناك نمطان رئيسيان هما: النمط المتعلق بسطح السمحاق parosteal وهو ورم منخفض الدرجة غير غاز للنقي وقلما ينتقل ويكفي فيه العلاج الجراحي، والنمط الثاني هو النمط السمحاقي periosteal وهو ورم سريع الانتشار.

المظاهر السريرية: أكثر المظاهر السريرية شيوعاً الألم والتورم، وقد تتضمن المظاهر السريرية انتباج المفصل وانصباب المفصل وتحدد حركته.

التشخيص: تبدو بالأشعة البسيطة كتلة واضحة قد تكون بانية للعظم أو حالة له، والمظهر الأساسي هو مظهر بزوغ الشمس. يجب تصوير الآفة بالرنين المغنطيسي ثم إجراء ومضان عظمي لكشف مناطق أخرى عظمية قد تكون مصابة.



الشكل (٨) الساركومة العظمية.

كما يجب إجراء مسح شعاعي مناسب للجسم لكشف انتقالات أخرى بعيدة إن وجدت ثم تؤخذ خزعة لتأكيد التشخيص.

العلاج: يبدأ حالياً بالعلاج الكيميائي قبل العلاج الجراحي ثم يجرى التداخل الجراحي ويتم تحديد نسبة النخر الورمي التي تحدد لاحقاً خطة العلاج الكيميائي المتمم. حسنت هذه الطريقة ظروف الاستئصال الجراحي المنقذ للطرف وحسنت نوعية الحياة لاحقاً لكنها لم تحسن البقيا على نحو عام. إن دور العلاج الشعاعي بوصفه علاجاً مساعداً محدود عملياً وله استطبابات محدودة، وتعالج الانتقالات معالجة كيميائية تلطيفية.

الإنذار: يشفى نحو ٧٥٪ من الحالات غير المنتقلة بالبرامج (البروتوكولات) العلاجية الحالية. والإنذار سيئ في المصابين بساركومة حوضية. يشفى ٢٠-٣٠٪ من المصابين بالنقائل الرئوية عن طريق العلاج الكيميائي المكثف مع استئصال العقيدات الرئوية. أما المصابون بنقائل عظمية فالإنذار فيهم بالغ السوء. يجب الانتباه للمرضى المعالجين معالجة كيميائية ومتابعتهم متابعة دقيقة ولاسيما من الناحية القلبية.

٥- ساركومة إيوينغ Ewing's sarcoma:

ساركومة عظمية غير مميزة يظن أنها من منشأ عصبي



الشكل (٩) ساركومة ايونيغ عند ذكر بعمر ٣٠سنة جْول (جسم) عظم العضد الأيسر مع وجود علامة قشر البصل «onion-skinned» أو نموذج شعاع الشمس «sunburst».

وتصنف مع مثيلاتها ضمن مجموعة أورام الأديم الظاهر العصبية البدائية peripheral primitive neuroectodermal tumors **(PPNET)**.

التشريح المرضي: يساعد التلوين المناعي النسجي على التمييز بين بقية الأورام الأخرى ذات الخلايا المدورة الصغيرة، والملون النوعي الأساسي هو S100، وغالباً ما يكون MIC-2 إيجابياً كما يكون CD99 إيجابياً في ٧٥٪ من الحالات والـ IKL إيجابياً، كما يكون t(11;22) موجوداً في ٩٠٪ من الحالات.

المظاهر السريرية: تشبه الأعراض السريرية الناجمة عن ساركومة إيونيغ الأعراض الناجمة عن الساركومة العظمية من حيث الألم العظمي والتورم المفصلي أو التورم العظمي المؤلم والكسور المرضية.

التشخيص: يعتمد على الخزعة العظمية، ويُدرس المريض على نحو مشابه تماماً للساركومة العظمية.

المعالجة: تعتمد خطة المعالجة على البدء بالعلاج الكيميائي أولاً الذي يؤدي إلى تصغير الكتلة الورمية وتحسين ظروف العمل الجراحي، ومن المعلوم أن ساركومة إيوينغ حساسة على العلاجين الكيميائي والشعاعي ويحسنان البقيا على نحو كبير، ويستمر العلاج الكيميائي فترة طويلة قد تستغرق أحياناً ٥٦ أسبوعاً. أما الأورام الانتقالية فتعالج معالجة كيميائية ملطفة فقط أو تشرك مع معالجة شعاعية ملطفة.

الإنذار: إنذار الأورام غير الانتقالية جيد وقد يصل معدل الشفاء إلى ٧٥٪ من الحالات ولاسيما في الأطراف، أما الأورام الحوضية فذات إنذار سيئ نسبياً.

أهم الأدوية المستخدمة في معالجة الساركومات:

- السيسبلاتين cisplatin.
- الأدرياميسين adriamycine.
- الأيفوسفاميد ifosfamide.
- السيكلوفوسفاميد cyclophosphamide.
- الايتوبوزيد etoposide.
- الفنكريستين vincristine.

أورام الأطفال

وعد الشيخ

البيولوجيا الجزيئية لأورام الأطفال:

تتصف أورام الطفولة بطبيعة سريرية ونسيجية وبيولوجية تميزها من الخباثات لدى البالغين؛ إذ تتميز بفترة كمون قصيرة، وهي سريعة النمو وذات طبيعة غازية وعدوانية، وتتصف بأنها أكثر استجابة للعلاج الكيميائي.

يلاحظ وجود قصة عائلية أو اضطراب جيني أو خلقي هو المسؤول عن زيادة احتمال الإصابة بأنماط معينة من السرطان في ١٠٪-١٥٪ فقط من الحالات. ومن هذه الاضطرابات يذكر جفاف الجلد المصطبغ المؤهب لسرطانات الجلد، ومتلازمة بلوم المؤهبة للابيضاضات، ورنح توسع الشعريات ataxia telangiectasia المؤهب للخباثات اللمفاوية.

ويكون حدوث السرطان في بعض المتلازمات المترافقة واضطرابات جينية تظاهرة نمطية ثانوية لهذه الاضطرابات التي تحوي علامات سريرية مميزة لكل منها. كمتلازمة BWS وداء Von Hippel-Lindau disease، وبالمقابل تلاحظ بعض المتلازمات المؤهبة للسرطان من خلال التظاهرات الخبيثة فقط كورم ويلمز العائلي، ومتلازمة السليلات الغدية العائلية، ومتلازمة Li-Fraumeni الوراثية وورم الأرومة الشبكية retinoblastoma الوراثية.

١- ورم الأرومة الشبكية retinoblastoma: يعد ورم الأرومة الشبكية النموذج الوراثي للسرطان الذي تسببه طفرات في الجينات الكابحة للورم، تقدر نسبة الأشكال الوراثية منه بـ ٤٠٪ تقريباً من كل الحالات، إذ يرث الطفل أليلاً طافراً mutant allele واحداً في الموقع (RB1) مما يسبب فقد وظيفة الأليل الآخر الطبيعي مؤدياً إلى تكوين الورم. يكون الشكل الوراثي غالباً ثنائي الجانب ومتعدد البؤر، ويورث الورم وراثة جسدية قاهرة مع عبور يقارب ١٠٠٪.

في حين تؤلف الحالات الفردية غير الوراثية ٦٠٪ من ورم الأرومة الشبكية حيث يفقد كلا أليلي الجين (RB1) تفعيلهما، ويكون الورم أحادي الجانب في مثل هذه الحالات.

يرّمز هذا الجين RB1 بروتيناً نووياً مفسفراً له فعل أساسي في التحكم بتنظيم الدارة الخلوية ولاسيما في الانتقال من الطور G1 إلى الطور S (طور اصطناع الـ DNA).

٢- ورم ويلمز Wilms: يعد ورم ويلمز من الخباثات الجنينية في الكلية التي تنشأ من بقايا كلوية غير ناضجة، كما يتظاهر ٥٪-١٠٪ من المصابين بأورام ثنائية الجانب متزامنة أو غير متزامنة.

ومما يميز ورم ويلمز ترافقه وبقايا كلوية جنينية يشير وجودها إلى عيب في تطور الكلية، إذ توجد هذه البؤر الطلائعية ضمن نسيج الكلية الطبيعي في ٣٠٪-٤٠٪ من الأطفال المصابين بورم ويلمز.

وعلى المستوى الجزيئي أمكن عزل طفرة تصيب الجين الكابح للورم WT1 في أورام ويلمز الفرادية والوراثية؛ إضافة إلى وجود تأهب للإصابة بورم ويلمز لدى المصابين بمتلازمتين أخريين هما متلازمة WAGR (ورم ويلمز وغياب القزحية وتشوهات بولية تناسلية وتراجع عقلي) ومتلازمة Denys-Drash التي تتصف بفرط نمو: (ضخامة حشوية وضخامة اللسان، ونقص سكر تالٍ لفرط إنسولين الدم)، تعزى هذه الاضطرابات الخلقية لشذوذات في مواقع جينية خاصة متورطة في نشوء ورم ويلمز.

بيد أن الطفرة WT1 وجدت فقط في ١٠٪ من أورام ويلمز، وقد أدى البحث إلى الكشف عن موقع آخر طافر يحوي الجين WT2.

٣- ورم الأرومة العصبية neuroblastoma: تلاحظ الشذوذات الصبغية غير العشوائية في أكثر من ٧٥٪ من الحالات في هذا الورم، ويعدّ حذف أو إعادة ترتيب الذراع القصير للصبغي (١) أكثر هذه الشذوذات شيوعاً. ويعتقد أن للجين الكابح للورم في الموقع 1p36 أهمية كبيرة في النشوء الورمي. كما تظهر كل الخلايا الورمية تعبيراً عالياً للجين N-myc.

٤- ساركومة ايونغ Ewing sarcoma: تعد ساركومة ايونغ من أوائل الأورام التي أدى فيها استخدام التشخيص على المستوى الجزيئي إلى تصنيف أفضل للورم؛ إذ تحوي أورام عائلة ايونغ في ٩٥٪ تبادل المواضع t(11,22) أو t(21,22).

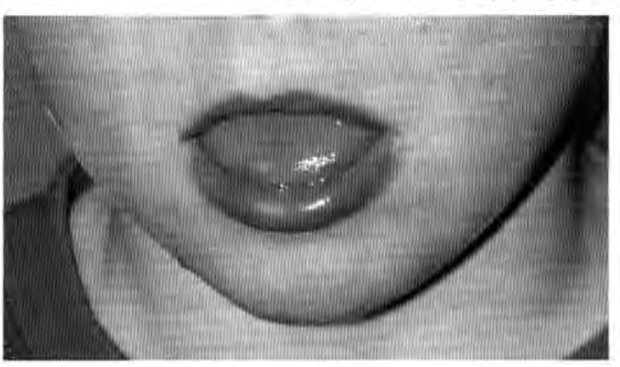
٥- الساركومة العضلية المخططة rhabdomyosarcoma: ينشأ هذا الورم من الخلايا الميزانشيمية الأولية التي تحتفظ بقدرتها على التمايز العضلي. يختلف النمطان الأساسيان من هذا الورم في صفاتهما البيولوجية: وهما الساركومة العضلية المخططة السنخية والساركومة العضلية المخططة الجنينية.

يمتاز النمط النسيجي السنخي بتبادل المواضع الجينية، أما النمط الجنيني فيتصف بضياع في الموقع الجيني

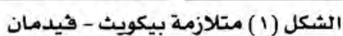
11p15,5 مما يفترض وجود جين كابح للورم في هذا الموضع.

٦- متلازمة بيكويث - فيدمان Beckwith-Wiedemann syndrome: تحدث بتواتر حالة لكل ١٣,٧٠٠ ولادة، وتتصف بتشوهات خلقية (فتق سري وضخامة اللسان وعملقة) وتبدلات بيولوجية مرافقة (نقص سكر الدم وفرط كولستيرول الدم وفرط الشحوم الثلاثية وكثرة الكريات الحمر).

الأساس الجيني لهذه المتلازمة معقد؛ إذ من غير المحتمل أن يكون جين واحد مسؤولاً عنها.







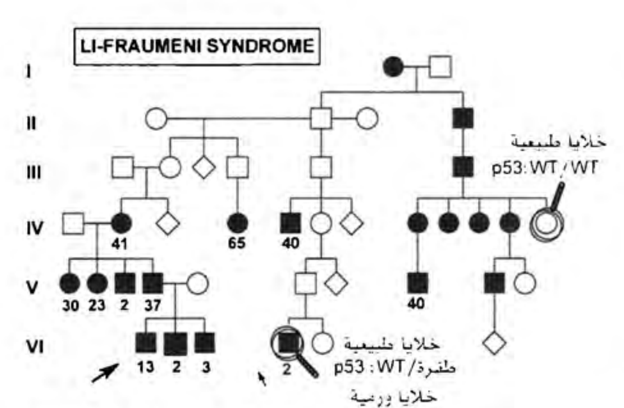
الشكل (١) متلازمة بيكويث - فيدمان

٧- متلازمة لي- فروميني Li-Fraumeni: تتصف بزيادة الخطورة للإصابة بعدة أورام في الطفولة وفي الأعمار المتقدمة، ومما يميز هذه المتلازمة وجود طفرة في الجين الكابح للورم P53 في ٦٠٪-٨٠٪ من المصابين ولم يحدد إلى الآن فيما إذا كانت النسبة الباقية لديهم جينات معدلة لعمل الـ P53.

أولاً- ورم الأرومة العصبية:

الوبائيات: يعد ورم الأرومة العصبية أكثر الخباثات التي تصيب الأطفال ضمن البطن شيوعاً، وهو أكثر تواتراً عند الذكور من الإناث والعمر الوسطي للإصابة به سنتان في كلا الجنسين.

يترافق ورم الأرومة العصبية ونقائل أولية حين التشخيص



الشكل (٢) متلازمة لي- فروميني

في ٧٠٪ من الحوادث.

ويعد داء هيرشبرنغ وداء الأورام الليفية العصبية ومتلازمة Beckwith-Wiedemann من الأمراض التي يرافق حدوثها هذا الورم.

ينشأ الورم من خلايا العرف العصبي في الجملة العصبية الودية.



الشكل (٣) ورم الأرومة العصبية

التظاهرات السريرية: البطن هو المكان الأكثر شيوعاً لنشوء الورم، وتكون الغدة الكظرية الموقع الأولي له في ٣٨٪ من الحالات، كما قد ينشأ على حساب مواقع أخرى داخل البطن تتضمن العقد الودية جانب الفقرات والعقد الزلاقية والعقد المساريقية العلوية والسفلية، وينشأ كذلك ضمن الصدر أو العنق.

يتظاهر الورم بتمدد البطن أو بروز كتلة بطنية، في حين تسبب الأورام جانب الفقرات الصدرية أو الظهرية أعراضاً تعزى للجملة العصبية المركزية. ومن التظاهرات الأخرى الآلام العظمية، والتورم حول الحجاج، أو كدمات حين حدوث نقائل دموية للورم مع ترفع حروري في ٢٣٪ من الحالات.

وأكثر أماكن النقائل شيوعاً الكبد والعظام ونقي العظام والجلد.

سريرياً: يرافق الورم إسهال أو رنح أو نقائل تحت الجلد (آفات مرتفعة زرق بنفسجية)، إضافة إلى تظاهره بأعراض عصبية حين توضع الورم بجانب النخاع الشوكي.

التقييم الشعاعي: يبدي التصوير المقطعي المحوسب أو التصوير بالمرنان تقييماً أدق عن امتداد الورم داخل البطن مما يبديه التخطيط بالصدى.

والتصوير بالمرنان إجراء أساسي لتقييم امتداد الأورام الأولية جانب الفقرات، كما يجب إجراء ومضان للعظام مع خزعة نقي عظم ثنائية الجانب.

العلاج: للجراحة الدور الأول في علاج ورم الأرومة العصبية في مراحله الباكرة، إذ تكون الأورام الصدرية والحوضية والرقبية والأورام البطنية المحدودة التي لا تمتد عبر الخط الناصف قابلة للاستئصال الجراحي. في حين يقتصر دور الجراحة في غالبية الحالات على التشخيص النسيجي نظراً لتظاهر الورم بنقائل أولية. ويصبح العلاج الكيميائي العلاج الأولي - لأن الورم يكون منتشراً وقت التشخيص - وهو يعتمد على أملاح البلاتين، vincristine ،etoposide ،cyclophosphamide doxorubicin.

يصنف المرضى اعتماداً على المرحلة والعمر والنمط النسيجي في ثلاث مجموعات من حيث الخطورة.

ثانياً- الساركومة العضلية المخططة:

الوبائيات: الساركومة العضلية المخططة هي أكثر خباثات الأنسجة الرخوة عند الأطفال شيوعاً، إذ تؤلف ٤٪ من جميع الأورام التي تحدث في هذه المجموعة العمرية، ويبلغ العمر الوسطي للإصابة نحو ٤ سنوات. وهي أكثر شيوعاً لدى العائلات المصابة بمتلازمة Li-Fraumeni (والتي تتصف



الشكل (٤) الساركومة العضلية المخططة في الشفة السفلى.

بحدوث طفرة بالـ P53)، كما تزيد الطفرة بالمورثة NF1 من خطورة الإصابة به.

يؤلف الرأس والعنق الموقع الأول الأكثر شيوعاً للإصابات بنسبة ٣٥٪، ويؤلف السبيل البولي التناسلي والبطن الموقع الثاني لتوضع الورم بنسبة ٢٩٪.

أما المجموعة الثالثة فتنشأ في الصدر أو على حساب الأنسجة الرخوة في الجذع والأطراف.

تترافق هذه الساركومة ونقائل في ٢٥٪ من الحالات حين التشخيص الأولي، وأكثر ما تنتشر إلى الرئة والعظام ونقي العظام والعقد اللمفاوية.

التشريح المرضي: تصنف الساركومة العضلية المخططة نسيجياً وفق خمسة أنماط أهمها النمط السنخيalveolar والنمط الجنيني embryonal.

ويؤلف النمط الجنيني ذو الإنذار الجيد أكثر من نصف إصابات هذه الساركومة بقليل، في حين يؤلف النمط السنخي ذو الإنذار السيئ ٢١٪ من كل الحالات.

التظاهرات السريرية والتقييم: قد ينشأ الورم من أي موقع تشريحي تقريباً، ويكون التقييم بإجراء الاستقصاءات التالية: التصوير المقطعي المحوسب أو التصوير بالرنين المغنطيسي لموقع الورم الأولي، والتصوير المقطعي المحوسب للصدر وومضان للعظم وخزعة النقي ثنائية الجانب، وبزل السائل الدماغي الشوكي حين تكون مواقع الإصابات الورمية جانب السحايا.

العلاج: يعتمد التداخل الجراحي على موقع الورم، بيد أن التقدم الملحوظ في العلاج الكيميائي والشعاعي أدى إلى تفادي الحاجة إلى الاستئصال الجراحي الفوري ولاسيما حين توضع الورم في الحجاج. في حين يكون للجراحة المقام الأكبر في مواقع أخرى للورم حين لا يؤدي الاستئصال إلى ضعف

وظيفي كما هو الحال في الأورام حول الخصية وفي الأطراف.

كما يعتمد إجراء خزعة للعقد اللمفاوية على موقع الورم الأولي؛ إذ إن إجراء تقييم نسيجي للعقد اللمفاوية أساسي في إصابات الأطراف والسبيل البولي التناسلي.

والعلاج الشعاعي الموضع ضروري في جميع المرضى المصابين بنقائل مجهرية أو بقايا ورمية كبيرة وهو ما يرى في غالبية المصابين.

ولا زالت المشاركة الكيميائية الأولى المستخدمة في علاج هذا الورم والمعتمدة على vincristine، actinomycin، cyclophosphamide، هي الأساس؛ إذ لم تظهر الدراسات أي تحسن في البقيا حين إضافة الـ doxorubicin أو أملاح البلاتين.

ثالثاً- ورم ايونغ والأورام الأولية العصبية المشتقة من الأديم الظاهر:

الوبائيات: يعد ورم ايونغ وورم الأديم الظاهر العصبي الأولي PNET (primitive neuroectodermal tumor) شديدي الترابط أحدهما بالآخر إن لم يكونا متطابقين، وهما من الأورام التي تظهر نسجياً بشكل الأورام المدورة الزرق الصغيرة small blue round tumors، تنشأ هذه الخباثات على حساب العظم أو الأنسجة الرخوة. وورم ايونغ هو ثاني أكثر ورم يصيب العظم شيوعاً عند الأطفال (بنسبة ٤٪ من خباثات الأطفال)، وتنشأ أغلبية هذه الأورام في العقد الثاني من العمر.

وأكثر ما تتوضع ساركومة ايونغ الأولية في الفخذ (٢٠٪- ٢٥٪ من الإصابات) وتؤلف مع إصابات الأطراف السفلية الأخرى ٤٥٪ من مجمل الحالات يليه التوضع في الحوض (بنسبة ٢٠٪ من الإصابات).

التظاهرات السريرية: الألم الموضعي هو العرض الأول لدى الأطفال المصابين بأورام العظام إضافة إلى التورم الموضعي، وأكثر ما تظهر هذه الأعراض والعلامات في الإصابات الأولية في الأطراف، كما توجد النقائل في ٢٦٪ من الحالات عند التشخيص الأولي، وتؤلف الرئة والعظام الأخرى المواقع الأكثر شيوعاً للنقائل.

التقييم: يتضمن التقييم الأولي لدى الشك بالإصابة بساركومة ايونغ:

١- التقييم **الشعاعي** لموقع الورم الأولي (تصوير شعاعي



الشكل (٦) ساركومة ايونغ، تورم موضعي في أحد الأطراف السفلية.



الشكل (٥) ساركومة ايونغ.

بسيط وتصوير مقطعي محوسب أو تصوير بالرنين المغنطيسي)

٢- ومضان العظام والتصوير المقطعي للصدر وخزعة نقي العظم ثنائية الجانب.

ومما يجدر ذكره أن العقيدات المحددة بالصورة البسيطة للصدر أو بالتصوير المقطعي للصدر ليست خبيثة دائماً.

العلاج: المعالجة الكيميائية المتبوعة بالعلاج الجراحي هي العلاج المعياري لساركومة ايونغ، ويجب إضافة العلاج الشعاعي لكل المرضى حين وجود بقايا ورمية مجهرية أو كبيرة (عيانية) بعد الاستئصال الجراحي المسبوق بالعلاج الكيميائي. ويعتمد العلاج الكيميائي على doxorubicin، vincristine، cyclophosphamide، ifofhamide، etoposide.

رابعاً- ورم ويلمز:

الوبائيات: ورم ويلمز هو أكثر الخباثات التي تصيب الكلية في الأطفال، ويختلف معدل حدوثه تبعاً للعرق ويصيب الإناث أكثر من الذكور بقليل، وتشخص الأورام أحادية الجانب عادة في السنة الرابعة من العمر في حين تظهر الأورام ثنائية الجانب بعمر أصغر قليلاً.

قد يترافق ورم ويلمز وبعض التشوهات كانعدام القزحية، والضخامة النصفية، والإحليل التحتي، وغياب الخصيتين أو متلازمة Denys-Drash.

التشريح المرضي: يتألف ورم ويلمز من عناصر نسيجية تتضمن عناصر أرومية ولحمية stromal وظهارية epithelial وليس من الضروري احتواء الورم هذه العناصر الثلاثة معاً.

تحوي نحو ٦٪ من عينات أورام ويلمز على الكشم anaplastia الخلوي الذي يتصف بضخامة النوى مع لانموذجية ومعدل انقسام لا نظامي يسيء للإنذار.

التظاهرات السريرية: يتظاهر ورم ويلمز بكتلة بطنية غير عرضية غالباً ما تكشف من قبل الأهل، كما يلاحظ الألم البطني وفقر الدم والترفع الحروري والبيلة الدموية وارتفاع التوتر الشرياني في حوالي ٢٠٪-٣٠٪ من المصابين.

ينتشر ورم ويلمز موضعياً ودموياً، يكون الانتشار الموضعي للسرة الكلوية وقد يخترق المحفظة الكلوية، ومن خصائص الورم غزو الوريد الكلوي وتشكيل خثرة ورمية في الوريد الأجوف السفلي قد تنتشر إلى الأذينة اليمنى.

يصيب ورم ويلمز أيضاً العقد اللمفاوية الناحية والبعيدة، وأكثر ما ينتقل إلى الرئة والكبد بالطريق الدموي.

التقييم: يحدد التصوير الشعاعي بأنواعه امتداد الورم ويقيّم درجة إصابة الكلية المقابلة ويكشف الخثرة الورمية في الوريد الكلوي؛ وذلك بمسح البطن بالصدى (إيكو) وبالتصوير المقطعي المحوسب للصدر والبطن والحوض لتحري النقائل الرئوية.

العلاج: الاستئصال الجراحي هو الخطوة الأولى للسيطرة الموضعية على الورم: عدا دور الجراحة المهم في تحديد التصنيف المرحلي بدقة، وهو الذي سيحدد لاحقاً العلاج المتمم الكيميائي والشعاعي.

ومع أن ورم ويلمز من الأورام الحساسة للعلاج الشعاعي بيد أن تطبيقه يعتمد على مرحلة الورم النسيجي، إذ لا يحتاج المصابون بالمرحلة الأولى من النمط النسيجي الجيد أو السيئ والمصابون بالمرحلة الثانية من النمط النسيجي الجيد والمعالجون كيميائياً إلى العلاج الشعاعي بعد الاستئصال الجراحي، ويستطب العلاج الشعاعي فيما عدا ذلك في النمط النسيجي الجيد أو السيئ.

والعلاج الكيميائي المتمم أساسي لكل المصابين بورم ويلمز، والمهم من الأدوية المستعملة الأدوية التالية: vincristine، anthracycline، dactinomycin، cyclophosphamide.

خامساً- ورم الأرومة الشبكية:

الوبائيات: هذا الورم هو أكثر التنشؤات التي تصيب العين في الطفولة؛ إذ يؤلف ورم الأرومة الشبكية ٣٪ من كل سرطانات الأطفال.

لا تكمل الشبكية البشرية نضجها مع تمام الحمل ولا تتمايز على نحو نهائي حتى السنة الثالثة من العمر، وفي هذه الفترة تتحرض الخلايا المستقبلة للضوء البدائية لتتمايز إلى شبكية ناضجة وتكون هذه الخلايا معرضة لخطر نشوء الورم.

يتظاهر الورم بشكلين سريريين واضحين:

● **الشكل الأول:** الوراثي ثنائي الجانب أو متعدد البؤر (٤٠٪من الحالات) ويتصف بوجود طفرة germline بالجين RB.

● **الشكل الثاني:** أحادي الجانب أو وحيد البؤرة وغير وراثي (٦٠٪).

التشريح المرضي: ينشأ الورم من العناصر المستقبلة للضوء في الطبقة الداخلية للشبكية، ويمتد إلى تجويف الجسم الزجاجي ويمتد على نحو أقل شيوعاً نحو الخارج مسبباً انفصال الشبكية انفصالاً ثانوياً.

ينتشر ورم الأرومة الشبكية بعدة طرق:

١- غزو المشيمية التي تشكل نظراً لغناها بالأوعية الدموية طريقاً للنقائل البعيدة.

٢- في الحالات المتقدمة يحدث الامتداد المباشر عبر الصلبة إلى الحجاج.

٣- غزو القزحية والجسم الهدبي ومنها ينتقل إلى العقد اللمفاوية الناحية.

٤- قد يمتد الورم على طول العصب البصري مؤدياً إلى انتشاره إلى الفراغ تحت العنكبوت داخل القحف.

التظاهرات السريرية: يراجع المرضى المصابون بورم ثنائي الجانب بعمر أصغر (١٤-١٦ شهراً) من المصابين بورم أحادي الجانب (٢٩-٣٠ شهراً).

تكون الحدقة البيضاء leukocoria العلامة التي تظهر في أكثر من نصف الحالات، في حين يكون الحول العرض الثاني الأكثر شيوعاً، ومن الممكن أن تسبب الأورام داخل العين المتقدمة كثيراً الألم نتيجة للزرق الثانوي.

وقد يرافق ورم الأرومة الشبكية ثنائي الجانب في ٣٪-٩٪ من الحالات ورماً أرومياً عصبياً داخل القحف على نحو غير متزامن، ويكون الإنذار سيئاً.

التقييم: يشخص الورم بإجراء فحص العين من دون تشخيص نسيجي ومن المهم إجراء التخطيط بالصدى ثنائي الأبعاد، والتصوير المحوسب، أو بالرنين المغنطيسي على نحو خاص لتقييم الامتداد خارج العين.

تحدث النقائل في ١٠٪-١٥٪ من المرضى وتترافق ووجود



الشكل (٧) ورم الأرومة العصبية

غزو عميق للصلبة والمشيمية أو إصابة القزحية والجسم الهدبي أو إصابة العصب البصري فيما بعد الصفيحة الغربالية، لذلك يجب إجراء ومضان للعظام وخزعة وبزل النقي وبزل السائل الدماغي الشوكي في الحالات السابقة.

العلاج: يعتمد التدبير العلاجي الناجح لورم الأرومة الشبكية على القدرة على كشف المرض في مرحلته داخل العين. يهدف العلاج إلى إنقاذ الحياة وحفظ الرؤية، لذا فإن العلاج يتبع كل حالة بمفردها: مع الأخذ بالحسبان الورم أحادي الجانب أو ثنائي الجانب والتصنيف المرحلي للإصابة داخل العين وخارجها.

١- **الجراحة:** يستطب اقتلاع العين في الأورام الكبيرة التي تملأ الزجاجي: إذ يكون احتمال الحفاظ على الرؤية ضئيلاً، وفي الحالات التي يملأ بها الورم الغرفة الأمامية أو يترافق والزرق.

٢- **المعالجة البؤرية:** تستخدم المعالجة البؤرية للأورام الصغيرة (أقل من ٣-٦ملم) وتطبق عادة للمصابين بأورام ثنائية الجانب بالمشاركة مع العلاج الكيميائي.

ومن العلاجات العلاج بالتخثير الضوئي photocoagulation، والمعالجة القرّية cryotherapy، والمعالجة بالحرارة عبر الحدقة transpupillary thermotherapy.

٣- **العلاج الشعاعي:** ورم الأرومة الشبكية من الأورام الحساسة للعلاج الشعاعي، بيد أنه مع زيادة استخدام العلاج الكيميائي والعلاجات البؤرية المكثفة يحتفظ بالمعالجة الشعاعية الخارجية للحالات التي تفشل فيها المقاربات الأكثر محافظة.

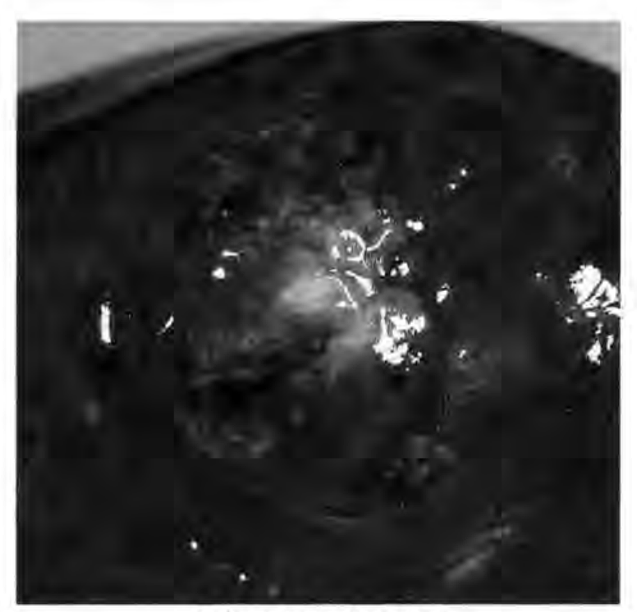
يستطب العلاج الشعاعي بقرص الكوبالت الموضعي في الورم الوحيد الذي يراوح بين ٦-١٥ملم وثخانته ١٠ملم أو أقل، وتوضع الآفة على بعد أكثر من ٣ملم من القرص البصري أو الحفيرة البصرية.

٤- **العلاج الكيميائي:** يستطب العلاج الكيميائي للأورام الممتدة خارج العين وللأورام داخل العين مع مظاهر نسيجية عالية الخطورة، و للأورام ثنائية الجانب بالمشاركة مع المعالجة البؤرية المكثفة.

ويضم العلاج الكيميائي المستخدم الأدوية التالية: أملاح البلاتين، cyclophosphamide doxorubicin، vincristine، ifosfamide.

سادساً- أورام الكبد الأولية primary liver tumors:

الوبائيات: تبلغ نسبة الخباثة ٦٠٪-٧٠٪ من جميع أورام الكبد الأولية، ويشكل ورم الأرومة الكبدية hepatoblastoma



الشكل (٨) أورام الكبد الأولية.

وسرطانة الخلية الكبدية hepatocellular carcinoma الغالبية العظمى من هذه الخباثات. في حين يؤلف الورم الوعائي hemangioma والورم العابي hamartoma غالبية أورام الكبد الحميدة عند الأطفال.

يؤلف ورم الأرومة الكبدية أكثر من نصف خباثات الكبد الأولية بقليل بمعدل حدوث سنوي حالتين لكل مليون طفل عمره أقل من ١٥ سنة، وبالمقابل تعد سرطانة الخلية الكبدية أقل وجوداً عند الأطفال؛ إذ تشكل ثلث خباثات الكبد لدى هذه المجموعة العمرية.

يميل ورم الأرومة الكبدية إلى إصابة الأطفال الصغار بعمر وسطي سنة، في حين تشخص سرطانة الخلية الكبدية HCC لدى الأطفال بعمر وسطي نحو ١٢ سنة. ويميل كلا الورمين إلى الحدوث لدى الذكور أكثر من الإناث.

يترافق ورم الأرومة الكبدية وتشوهات إضافية تشمل الضخامة النصفية hemihypertrophy، ورتج ميكل وغياب الكلية، وغياب الكظر، والفتق السري. مع زيادة تأهب المصابين بمتلازمة Beckwith-Wiedemann للإصابة بورم الأرومة الكبدية.

يتميز ورم الأرومة الكبدية بإصابته موقعاً وحيداً في الكبد وغالباً ما تكون الإصابة في الفص الكبدي الأيمن، وبالمقابل تميل سرطانة الخلية الكبدية إلى أن تكون متعددة البؤر وقت التشخيص مما يحد من إمكان الاستئصال الجراحي.

التظاهرات السريرية: يتظاهر ورم الأرومة الكبدية بكتلة بطنية أو تمدد البطن، وقد تظهر أعراض أخرى كنقص الوزن والقهم والترفع الحروري، أما اليرقان فغير شائع.

وتماثل سرطانة الخلية الكبدية سريرياً ورم الأرومة الكبدية من حيث الأعراض الأولية.

التقييم: يرتفع مستوى AFP في المصل في ٩٠٪ من المصابين بورم الأرومة الكبدية وفي ٧٨٪ من البالغين المصابين بسرطانة الخلية الكبدية.

وعدا التحاليل العامة التي يجب إجراؤها يجب إجراء فحوص أخرى للمصابين بسرطانة الخلية الكبدية تضم المستضد السطحي لالتهاب الكبد B وأضداد التهاب الكبد C. كما يتضمن التقييم الشعاعي للبطن إجراء تصوير مقطعي محوسب أو تصوير بالمرنان لتقييم امتداد الورم.

التصنيف المرحلي:

امتداد الورم	المرحلة
استئصال تام للورم.	I
بقايا ورمية مجهرية بعد الاستئصال الجراحي (ورم مستأصل مع تمزقه قبل الجراحة أو في أثنائها).	II
بقايا ورمية كبيرة أو إصابة العقد اللمفاوية.	III
نقائل بعيدة.	²V

العلاج: الاستئصال الجراحي هو حجر الأساس في علاج هذين الورمين، ونادراً ما تكون البقيا طويلة عند الذين لا يخضعون لاستئصال جراحي ناجح. وتكون نصف أورام الأرومة الكبدية قابلة للاستئصال الجراحي حين التشخيص مقابل ٣٠٪ فقط من سرطانة الخلية الكبدية.

للعلاج الكيميائي قبل الجراحة شأن في ورم الأرومة الكبدية غير القابل للاستئصال حين التشخيص الأولي؛ إذ إنه قد يؤدي إلى إمكان الاستئصال التام.

في حين حدّت استجابة سرطانة الخلية الكبدية السيئة للعلاج الكيميائي من فعالية هذا العلاج قبل الجراحة.

العلاج الكيميائي: إضافة إلى فعل العلاج الكيميائي المطبق قبل الجراحة في إنقاص حجم الورم وتسهيل استئصاله فإنه يطبق أيضاً بعد الاستئصال التام للورم الأولي بوصفه علاجاً متمماً.

ومن الأدوية ذات الفعالية في علاج خباثات الكبد: .SF.U, vincristine, doxorubicin, cisplatin

سابعاً- أورام الخلايا المنتشة:

الوبائيات: تشكل أورام الخلايا المنتشة germ cell tumor

التي تنشأ في الأقناد أو خارجها مجموعة متغايرة على نحو ملحوظ وتؤلف ٣٪ تقريباً من كل خباثات الأطفال.

والمنطقة العجزية العصعصية هي أكثر مواقع الإصابة لدى الأطفال بنسبة ٤٠٪ من كل الحالات و بنسبة ٧٨٪ من أورام الخلايا المنتشة خارج الأقناد عند الأطفال، كما قد تنشأ الأورام خارج الأقناد في المنصف وخلف الصفاق والمهبل والغدة الصنوبرية على نحو أقل شيوعاً.

التشريح المرضي: التصنيف النسجي لأورام الخلايا المنتشة عند الأطفال متفاوت على نحو واسع:

١- الورم المسخي teratoma.

٢- أورام الكيس المحي yolk sac tumor (endodermal sinus tumor).

٣- السرطانة المضغية embryonal.

٤- الورم المنوي seminoma.

٥- السرطانة المشيمائية choriocarcinoma.

٦- السرطانة المسخية.

الواسمات المخبرية: ترتفع الـ AFP والـ B-HCG (وهي بروتينات ورمية جنينية) إلى مستويات عالية في المصل في الأورام المنتشة.

والمستويات المصلية العالية لـ AFP أكثر ما تظهر في المصابين بأورام الكيس المحي في الخصية، وأورام المبيض، والمهبل. أما الـ B-HCG فترتفع مستوياته المصلية في أورام الخلايا المنتشة الخبيثة في المبيض أو السرطانة الجنينية في المبيض أو الخصية.

التظاهرات السريرية والعلاج تبعاً للموقع التشريحي:

١- الأورام العجزية العصعصية sacra coccygeal tumors:

تشخص الأورام المسخية أمام العجز وفي المنطقة العجزية العصعصية حين الولادة أو في الشهر الأول من الحياة، ويكون ٢٥٪ فقط من هذه الأورام التي تشخص قبل عمر ستة أشهر خبيثة مقابل ٦٥٪ من الأورام المشخصة بعد ستة أشهر.

يتظاهر الورم المسخي الخبيث في الحوض بكتلة في البطن أو الأليتين أو علامات انسداد بولي أو برازي.

وللتقييم الورمي في هذا الموضع يجب إجراء ومضان للعظام وتصوير شعاعي بسيط للبؤر الإيجابية بالومضان أو العرضية وتصوير شعاعي بسيط أو مقطعي محوسب للصدر والبطن والحوض.

العلاج: استئصال الورم جراحياً هو الأساس في علاج الأورام المسخية مع ضرورة إجراء خزعة أولية حين الشك بالخباثة بحيث يطبق العلاج الكيميائي قبل الجراحة إذا



الشكل (٩) أورام الخلايا المنتشة (التوضع العجزي العصعصي)

ما تأكدت الخباثة نظراً لصعوبة الاستئصال التام للورم المسخي الخبيث من دون العلاج الأولي الكيميائي، مما يسمح بالحفاظ الأعظمي للتراكيب التشريحية الطبيعية الحوضية.

ولعلاج أورام الكيس المحي الناشئة في هذا الموقع يجب إعطاء العلاج الكيميائي المعتمد على أملاح البلاتين.

٢- أورام الخصية:

تؤلف أورام الخصية ١٠٪ تقريباً من كل أورام الخلايا المنتشة عند الأطفال، وأغلبية هذه الأورام تكون خبيثة بنسبة ٨٠٪ باحتوائها على عناصر الكيس المحي.

تتبع أورام الخلايا المنتشة بالخصية توزعاً عمرياً ذا ذروتين (الأطفال الصغار جداً، الذكور اليفعان).

سريرياً: تتظاهر أورام الخصية عند الأطفال بضخامة خصوية غير مؤلمة، كما قد تتظاهر بمظاهر نقائلية كانتفاخ البطن بسبب حدوث حبن خبيث أو ضخامة العقد اللمفاوية المغبنية، أو الألم البطني الحاد.

واجراء تصوير شعاعي بسيط للصدر وعيار مستويات AFP، HCG المصلية أساسي حين الشك بخباثة في الخصية مع إجراء تصوير مقطعي محوسب للبطن والحوض.

العلاج: من الأساسي جداً مقاربة أي كتلة بالخصية عبر المغبن وليس عبر الصفن: إذ يكون الاستئصال الجراحي الخطوة الأولى في علاج هذه الأورام في حين يحتفظ بالعلاج الكيميائي المعتمد على البلاتين للأورام متقدمة المرحلة، والأورام الموضعية الناكسة، والأطفال المصابين بالمرحلة الأولى والذين لا تنخفض لديهم الواسمات الورمية بعد استئصال الخصية.

٣- المبيض:

تؤلف أورام المبيض ٢٥٪ تقريباً من أورام الخلايا المنتشة لدى الأطفال، وتظهر غالبية هذه الأورام متأخرة في الطفولة مع ذروة حدوث بعمر ١٠ سنوات.

تكون معظم هذه الأورام أوراماً مسخية كيسية ناضجة سليمة مع احتواء ثلث هذه الأورام على عناصر خبيثة، وتشكل أورام الكيس المحي أكثر تنشؤات المبيض شيوعاً عند الأطفال في حين يؤلف الورم المسخي غير الناضج ١٠٪ تقريباً من كتل المبيض.

سريرياً: تتظاهر أورام المبيض بكتلة بطنية أو بألم بطني نتيجة لانفتال سويقة المبيض.

ويضم التقييم الشعاعي إجراء التخطيط بالصدى (إيكو) للبطن والحوض، والتصوير المقطعي المحوسب، وقياس المستويات المصلية لـ AFP وHCG حين الشك بأورام الخلايا المنتشة قبل أي تداخل جراحي.

كما يجب تحري إصابة مواقع النقائل المحتملة في الصفاق، والعقد اللمفاوية خلف الصفاق والرئة، والكبد والعظام.

العلاج: يتضمن الاستقصاء الجراحي لكتل المبيض: استئصال الورم الأولي مع تصنيف مرحلي بدراسة سائل الصفاق خلوياً وإجراء خزعة لأي انزراع في الصفاق واستئصال الثرب، وفحص عينة نسيجية من العقد اللمفاوية في الجانب نفسه، وأخيراً يجب فحص المبيض المقابل فحصاً دقيقاً، ويتبع ذلك العلاج الكيميائي المعتمد على أملاح البلاتين تبعاً للمرحلة.

٤- المنصف:

تظهر أورام الخلايا المنتشة في المنصف في المنصف الأمامي عند الذكور اليفعان، وتتظاهر هذه الأورام سريرياً بزلة تنفسية أو ألم صدري.

ويكون التشخيص بإجراء خزعة للورم بفتح الصدر أو بتنظير المنصف، كما يمكن إجراء خزعة للعقد اللمفاوية المصابة فوق الترقوة.

والعلاج الأمثل لأورام الخلايا المنتشة الجنينية المنصفية هو العلاج الكيميائي أولاً، ومن ثم الاستئصال الجراحي نظراً لصعوبة الاستئصال الجراحي التام.

المتلازمات نظيرة الورمية

محمد كلتا

قد تتظاهر الأورام بأعراض وعلامات بعيدة عن مكان الورم الأولي أو نقائله وهذا ما يعبر عنه بالمتلازمات نظيرة الورمية **paraneoplastic syndromes**.

الأسباب:

١- إنتاج الورم مواد تسبب على نحو مباشر أو غير مباشر أعراضاً بعيدة عن مكان الورم الأولي.

٢- نقص المكونات الأساسية العضوية التي قد تؤدي إلى التظاهرات نظيرة الورمية.

٣- استجابة الجسم ضد الورم مما يؤدي إلى حدوث المتلازمة مثل ذلك ما يحدث عند إنتاج الهرمونات عديدة الببتيد polypeptide hormones مثل ACTH أو هرمونات الدريقات (مجاورات الدرق)، والمعالجة الناجحة للأورام الأولية تؤدي إلى اختفاء هذه المتلازمة (الهرمون).

٤- للعديد من البروتينات وعوامل النمو growth factors والسيتوكينات cytokines - مثل انترلوكين -(IL-1)1 وعامل التنخر الورمي tumor necrosis factor - شأن مهم في حدوث المتلازمة نظيرة الورمية.

٥- قد تفرز الأورام الخبيثة أجساماً مضادة تؤدي إلى حدوث متلازمات عصبية مثل متلازمة ايتون لامبرت Eaton- Lambert والعديد من هذه المتلازمات ولاسيما ذات السبب المناعي أو العصبي؛ تستمر حتى بعد علاج الورم الأساسي.

قد يكون ظهور المتلازمة مبكراً حتى قبل حدوث أعراض الورم الأولي مما يساعد على كشف الورم المبكر والبدء بعلاجه.

أولاً- التظاهرات الغدية للسرطان:

قد تؤدي السرطانات إلى متلازمات غدية تنجم عن إنتاج السيتوكينات أو الهرمونات أو طلائع الهرمونات hormone precursors. يؤدي علاج الأورام إلى اختفاء المتلازمات الغدية.

١- متلازمة الهرمون الموجه لقشر الكظر المُنْتَبِذ ectopic adrenocorticotropic hormone:

تسمى متلازمة كوشينغ والسبب في حدوثها إنتاج ACTH أو مواد مشابهة للـ ACTH من الأورام تؤدي إلى فرط تصنع الغدة الكظرية وزيادة الكورتيزول. ومثال ذلك أورام الرئة صغيرة الخلايا small cell lung cancer والأورام السرطاوية carcinoid، ويقدر أن ٣-٧٪ من المرضى المصابين بأورام الرئة صغيرة الخلايا يصابون بمتلازمة كوشينغ.

التظاهرات السريرية: يرتبط سبب فرط الكورتيزول بداء كوشينغ و خلل وظيفة غدة الكظر وإنتاج الهرمون الموجه (الحاث) لقشر الكظر المُنْتَبِذ ectopic ACTH.

وزيادة إنتاج الهرمون المطلق للمُوَجِّهَة (للحاثة) القِشْرِيَّة corticotropin- releasing hormone تسبب زيادة إفراز الغدة النخامية (داء كوشينغ) في نحو ٥٥٪ من الحالات يتلوها خلل وظيفة غدة الكظر. وتشكل الأسباب الأخرى النسبة الأقل.

يغلب حدوث داء كوشينغ عند النساء أكثر من الرجال، وتسبب زيادة الكورتيزول السمنة المركزية والتشققات الخطية الأرجوانية وارتفاع الضغط والتعب وملامح الوجه البدري وسنام الثور وضعف وكآبة وانقطاع الطمث والشعرانية والوذمات. تتظاهر الأعراض الناجمة عن إنتاج ACTH من أورام الرئة صغيرة الخلايا بالاعتلال العضلي والضعف وضمور العضلات ونقص الوزن وزيادة التصبغات ونقص البوتاسيوم.

التشخيص: يتم بقياس مستوى الكورتيزول الحر في بول ٢٤ ساعة وكذلك باختبار التثبيط بحقن جرعة منخفضة من الديكساميتازون، ففي الأشخاص الطبيعيين ينخفض إفراز الكورتيزول **بحقن جرعة منخفضة** من الديكساميتازون في حين لا يتأثر المستوى في الأشخاص المصابين بداء كوشينغ.

ومن المفيد قياس مستوى ACTH البلازما بطريقة المقايسة الشعاعية radioassay.

ففي حالات مرض غدة الكظر الأولي يكون منخفضاً، في حين يكون مرتفعاً في متلازمات كوشينغ المعتمدة على الـ ACTH.

وعلى نحو عام يكون مستوى ارتفاع ACTH أعلى في حالات إنتاج الـ ACTH المُنْتَبِذ مما في داء كوشينغ الناجم عن أورام الغدة النخامية pituitary adenoma.

إذا كانت كمية الـ ACTH طبيعية أو مرتفعة فإن اختبار التثبيط بجرعة عالية من الديكساميتازون يثبط إنتاج الكورتيزول في داء كوشينغ.

ويجرى اختبار الـ metyrapone الذي يبدي فيه المصابون بداء كوشينغ زيادة إفراز الـ ACTH في حين لا يتأثر إفراز ACTH المُنْتَبِذ.

العلاج: الجراحة هي الخيار الأول في حالات الأورام المسببة لمتلازمة كوشينغ. وفي الحالات المتقدمة من الضروري إزالة الغدة الكظرية ثنائي الجانب ولابد عندها من تعويض الستيروئيدات.

وفي الحالات التي لا يحتمل المريض فيها المداخلة الجراحية يُلجأ إلى الاختيار الدوائي بإعطاء الـ mitotane أو metyrapone أو ketoconazole أو aminoglutethimide التي تؤدي إلى تخفيض مستوى الكورتيزول.

٢- متلازمة الإنتاج غير الملائم للهرمون المضاد للإدرار (SIADH):

تتمثل الآلية الإمراضية بزيادة إفراز الفازوبريسين vasopressin وارتباطه بمستقبلات نوعية في القنوات الجامعة للكلية والذراع الصاعدة لعروة هنلي loop of Henle، مما ينجم عنه إعادة امتصاص الماء وإطراح الصوديوم مع نقص في أسمولية البلازما plasma osmolarity.

التظاهرات السريرية والتشخيص: تتظاهر المتلازمة بزيادة احتباس الماء ونقص الصوديوم مع نقص أسمولية البلازما وزيادة أسمولية البول على نحو غير مناسب.

لا تتظاهر أغلب الحالات بأعراض، وظهور الأعراض يصاحب سمية الجهاز العصبي المركزي؛ إذ يشكو المريض التعب والقهم والصداع وتبدل الحالة العقلية، وقد تتطور الحالة إلى الهذيان والاختلاجات ومن ثم السبات وقد تؤدي نادراً إلى الموت.

ويتطلب التشخيص وجود نقص الصوديوم من دون نقص حجم البلازما euvolemic. ويجب للتشخيص التفريقي نفي حالات قصور القلب الاحتقاني والمتلازمة الكلائية وقصور الغدة الدرقية وخلل الكلية الوظيفي وداء أديسون Addison's disease.

والجدير بالذكر أن الحالات التي ترافق SIADH تتضمن أيضاً اضطرابات الجهاز العصبي المركزي وأمراض الرئة والتأثيرات الدوائية. وتعد أورام الرئة صغيرة الخلايا السبب الأهم بين الأورام؛ إذ تمثل ٧٥٪ من الحالات الورمية.

العلاج: يعد علاج السبب الأساسي من أهم الوسائل العلاجية، ويجب الإقلال من كمية السوائل المتناولة إلى ٥٠٠ مل يومياً في انخفاض الصوديوم لـ ١٣٠مل مول/لتر.

وتستخدم العلاجات الدوائية في الحالات المعندة بإعطاء demeclocycline بجرعة ٦٠٠-١٢٠٠ملغ/يوم مجزأة على جرعات، كما يعطى الليثيوم lithium أو فلودروكورتيزول، وفي الحالات الخطيرة المرافقة للاختلاجات تعطى المحاليل الملحية عالية التركيز hypertonic saline مع المدرات كالفوروزوميد furosemide التي يجب أن تعطى ببطء كي لا يؤدي الارتفاع المفاجئ للصوديوم إلى انحلال المَيَلين الجسري المركزي pontine myelinolysis.

٣- نقص الكلسيوم:

تسبب بعض الأورام آفات انحلالية في العظام مثل سرطانات الثدي والبروستات والرئة. وكذلك يحدث نقص الكلسيوم في الأورام المفرزة للكالسيتونين مثل الأورام اللبيّة medullary للغدة الدرقية.

نادراً ما يشكو المريض من أعراض وقد يشكو من التكزز وفرط إثارة عصبية عضلية. ويكون العلاج بحقن الكلسيوم حين ظهور العلامات مثل علامة شفوستك Chvostek وعلامة تروسو Trousseau.

٤- إفراز مُوَجِّهَات (حاثات) القُنْد gonadotropin secretion:

ويقصد بها إفراز هرمونات HCG، LH، FSH يفرز الأول والثاني من الغدة النخامية أما الـ HCG فتفرزه المشيمة فيزيولوجياً في فترة الحمل فقط. وكذلك تفرز الهرمونات في أورام الغدة النخامية وأورام الأَرُومَة الغَاذِيَة الحملية gestational trophoblastic tumors وأورام الخلايا المُنتشة germ cell tumors وأورام الكبد الأَرُومية عند الأطفال hepatoblastoma وسرطانات الرئة وسرطانات الجهاز الهضمي. وتمثل أورام الخلايا المنتشة في الخصيتين أو خارج الخصيتين وسرطانات الرئة أهم أسباب التثدي مع ارتفاع مرافق في الـ B-HCG. يعالج التثدي بعلاج الحالة المسببة.

٥- نقص السكر:

يحدث بسبب الأورام المفرزة للإنسولين أو أورام الجزيرة insulinoma في المعثكلة، وكذلك تسبب الساركومات وأورام المتوسطة mesothelioma نقص السكر، وغالباً ما تكون هذه الأورام كبيرة الحجم وتغزو الكبد وترافق الحالات المتقدمة من المرض. تختلف الأسباب المؤدية إلى نقص السكر؛ يُذكر منها إفراز عوامل النمو المشابهة للإنسولين (IGF1- IGF2) وفرط استقلاب الغلوكوز وإفراز الإنسولين من خارج المعثكلة وزيادة مستقبلات الإنسولين. يشمل العلاج حقن الغلوكوز إضافة إلى استئصال الأورام المفرزة للإنسولين. وإذا فشل الحل الجراحي في السيطرة على نقص السكر يحقن الغلوكاغون طويل الأمد عضلياً وتعطى الستيروئيدات بجرعات عالية وكذلك الـ somatostatin.

ثانياً- التظاهرات الدموية للسرطان:

تشكل تغيرات عناصر الدم وتغيرات عوامل التخثر والخلايا المصنعة للدم جزءاً من المتلازمة نظيرة الورمية.

١- كثرة الكريات الحمر erythrocytosis:

أورام الكلية من أهم مسببات هذه الحالة بسبب زيادة إفراز هرمون الاريثروبويتين، ويتلوها ورم الخلية الكبدية hepatoma ثم ورم ويلمز Wilm's Tumor والأورام الوعائية hemangioma وبعض أورام المخيخ وأورام الرحم الليفية وأورام الغدة الكظرية. أما أورام المبيض المذكرة وأورام قشر غدة الكظر فإنها تؤدي إلى إنتاج هرمونات ذات فعل اندروجيني مما يزيد من فعالية الاريثروبويتين في تصنيع الكريات الحمر.

ويجب نفي الأسباب الأخرى لكثرة الكريات الحمر كداء كثرة الحمر الحقيقي polycythemia rubra vera؛ إذ يترافق الأخير وارتفاع الكريات البيض والصفيحات وضخامة الطحال. وترافق كثرة الكريات الحمر حالات نقص إشباع الأكسجين على مستوى الأنسجة كما في أمراض القلب والرئتين وكذلك اعتلالات الخضاب. يمكن قياس مستوى هرمون الاريثروبويتين في الدم حين الشك بوجود أورام مفرزة لهذا الهرمون.

وفي الحالات التي يتجاوز فيها الهيماتوكريت ٥٥٪ عند الرجال و٥٠٪ عند النساء يلجأ إلى الفصادة وعلاج الأورام المفرزة للاريثروبويتين يحسن المشكلة الدموية.

٢- فقر الدم:

حالات فقر الدم سوية الصباغ وسوية الكريات الحمر normochromic and normocytic من أهم أشكال فقر الدم المرافقة للسرطان، وأكثر الأسباب المؤدية إلى ذلك تنجم إما عن غزو الخلايا الورمية نخاع العظم أو بسبب العلاج الكيميائي أو الشعاعي. وتمتاز هذه الحالات بانخفاض مستوى حديد المصل وبقاء الفيريتين ضمن الحدود الطبيعية أو مرتفعاً وانخفاض مستوى الاريثروبويتين، وينجم ذلك عن إفرازات الورم بعض عوامل مثل IL-1 وعامل نخر الورم (TNF).

من الأسباب النادرة لفقر الدم وجود أورام التوتة thymus التي تؤدي إلى فقر دم لا مصنع على حساب الكريات الحمر Pure red blood cell aplasia مع نقص الغلوبيولينات.

ومن الأمراض الأخرى المؤدية إلى فقر الدم الابيضاضات بجميع أنواعها، وقد تكون مترافقة مع الأورام الصلبة.

يترافق فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي والأورام اللمفاوية من النمط ب مثل ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن والأورام اللمفاوية. ويرافق ذلك إيجابية اختبار (direct antiglobulin test (DAT وارتفاع الشبكيات ونقص مستوى الهابتوغلوبين وارتفاع LDH.

ومن الجدير بالذكر أن انحلال الدم المرافق لداء والدنستروم Waldenström's macroglobulinemia غالباً ما يترافق وانحلال الدم المناعي بوجود أضداد باردة. وفي بعض الحالات النادرة قد يترافق فقر الدم الانحلالي المناعي والأورام الصلبة مثل أورام المبيض وأورام الجهاز الهضمي والرئة والثدي والكلية. للستيروئيدات شأن مهم في علاج هذه الحالات مع أن فعاليتها تكون أحسن في الحالات غير المصاحبة للأورام وغالباً ما تختفي الأضداد عند السيطرة على النمو الورمي.

٣- فقر الدم الانحلالي بسبب اعتلال الأوعية الدقيقة microangiopathic hemolytic anemia:

يتصف بانشطار الكريات الحمر الناجم عن تغيير في بنية الأوعية الدموية الدقيقة بسبب تكاثر بطانة الأوعية الشعرية (الشرينات) ونمو الورم؛ أو بسبب ترسب الليفين fibrin ضمن الأوعية الدموية مع ما يرافقه من نقص في الصفيحات.

قد يسهم التخثر المنتشر ضمن الأوعية (DIC) في حدوث فقر الدم الانحلالي في السرطانات المنتشرة؛ إذ يتسبب ترسب الليفين بانفصام الكريات الحمر schistocytosis ويتلازم مع وجود كريات حمر صغيرة ومكوّرة microspherocytes مع ارتفاع الشبكيات. وتترافق هذه الحالة والسرطانات الغدية للجهاز الهضمي والرئة والموثة.

٤- كثرة الصفيحات الدموية thrombocytosis:

تترافق خاصة وداء هودجكن والأورام اللمفاوية الأخرى وقد تكون جزءاً من الحالة المرضية كما في داء كثرة الحمر الحقيقية وابيضاض الدم النقوي المزمن.

ومن الواجب نفي الحالات الالتهابية inflammatory والنزوف وعوز الحديد وانحلال الدم واستئصال الطحال. نادراً ما تؤدي هذه المتلازمة إلى النزوف أو زيادة التأهب للتخثر لذلك لا يستطب علاجها.

٥- قلة الصفيحات thrombocytopenia:

تنجم عن العلاج الكيميائي أو التخثّر المنتشر ضمن الأوعية أو ارتشاح الخلايا الورمية في نقي العظم، والجدير بالذكر أن نقص الصفيحات بسبب مناعي قد يترافق والأورام اللمفاوية.

وقد تستجيب حالات قلة الصفيحات المناعية للبريدنيزون بجرعات كبيرة ويتم استئصال الطحال حين فشل العلاجات الدوائية.

٦- التهاب الوريد الخثري thrombophlebitis:

وصف هذه الحالة السريرية العالم Trousseau، وهي تتصف بتخثر الأوردة المتكرر وعدم الاستجابة للوارفارين

وحصول الخثرات في أماكن غير شائعة. ترتبط هذه الحالة بأورام المثكلة على نحو ملحوظ وكذلك بالأورام الغدية في الثدي والمبيض والموثة.

تَنْشُط عوامل التخثر مثل العامل V وVII وIX وXI والفيبرينوجين ومنتجات انشطار الفيبرين fibrin degradation products (FDP) وزيادة إنتاج مفعلات البلاسمينوجين ونقص مثبطاتها وتنشيط الصفيحات وكذلك التصاق الصفيحات، مما يؤهب لزيادة خطورة التخثر. وبكلمة موجزة فإن اضطراب التوازن بين عوامل التخثر وانحلال الليفين fibrinolysis يرجح كفة التخثر مع ما يرافقه من نقص البروتين C والبروتين S ومضاد الثرومبين والإنتاج المباشر للثرومبين وزيادة الصفيحات.

يعتمد التشخيص على قياس الجزيء D- dimer وتصوير الأوعية الدموية بالأمواج فوق الصوتية compression ultrasonography. ويعتمد العلاج على الهيبارين أو الهيبارين ذي الوزن الجزيئي المنخفض (LMWH) والوارفارين.

٧- التخثر المنتشر ضمن الأوعية والاعتلالات الخثرية disseminated intravascular coagulation and coagulopathies (DIC):

تحدث في المصابين بالسرطان حالة من فرط عوامل التخثر كالفيبرين ومنتجات انشطار الفيبرينوجين وارتفاع الصفيحات وزيادة الفيبرينوجين، مما يخلق حالة من الاضطراب المُتَمَثِّل بالتخثر المنتشر ضمن الأوعية مع ما يقابله من انحلال الليفين.

يحدث الـ DIC في حوالي ٧٪ من المرضى المصابين بالأورام الصلبة ولاسيما الأورام الغدية.

ويرى في هذه الآفة مخبرياً نقص الصفيحات وتطاول زمن البروثرومبين وزمن الثرومبوبلاستين الجزئي (PT, PTT) ونقص مستوى الفيبرينوجين وزيادة منتجات انشطار الفيبرين وD- dimer.

تعالج حالات التخثر المرافقة لسرطان الدم النقوي الحاد من النمط M3 بـ all-trans- retinoic- acid الفعّال في إيقاف حالة التخثر المنتشر، أما في الأشكال الأخرى للسرطان فلا تتجاوز فعالية العلاجات ثلث الحالات. وحين حدوث النزوف تنقل البلازما والصفيحات الدموية، ويعطى الهيبارين في حالات التخثر (في غياب نقص الصفيحات الشديد).

يمنع استخدام aminocaproic acid فيما عدا الحالات النادرة التي يكون فيها السبب الأساسي للتخثر المنتشر انحلال ليفيني أولي؛ عندها فقط يسمح باستخدام الدواء بحذر.

٨- التهاب شغاف القلب الخثري غير الجرثومي nonbacterial thrombotic endocarditis:

قد يحدث مع التخثر المنتشر ضمن الأوعية أو من دون ذلك. تتميز هذه الحالة بترسب الصفيحات والليفين على صمامات القلب في الطرف الأيسر، ومع أنها تتظاهر بنفخة قلبية أحياناً فإن معظم الحالات تكون صامتة. يعالج المرض الأساسي، ومضادات التخثر مضاد استطباب لأنها تزيد من احتمال النزوف.

ثالثاً- التظاهرات الهضمية للسرطان:

١- اعتلال الأمعاء المفقد للبروتين protein- losing enteropathy:

يتم إنتاج البروتين على نحو طبيعي أو متزايد وتكمن المشكلة بفقد البروتين عن طريق زيادة نفوذية المخاطية لعيب في تشكلها أو بسبب تقرحات أو تآكل المخاطية أو بسبب الانسداد اللمفاوي.

يحدث نقص الألبومين في معظم سرطانات الجهاز الهضمي بما فيها الأورام السرطاوية carcinoid وساركومة كابوسي Kaposi's sarcoma، وكذلك تعد إصابة الأمعاء بداء هودجكن وغيره من الأورام اللمفاوية سبباً رئيسياً لهذه المتلازمة. تُفقد البروتينات في الجهاز الهضمي - بعكس فقد البروتين بسبب كلوي- بغض النظر عن حجم البروتين، ولذلك تُطرح بروتينات متعددة مثل الألبومين والغلوبيولينات المناعية، وينجم عن ذلك نقص العناصر المعدنية المرتبطة بالبروتين كالحديد والنحاس والكلسيوم.

تظهر في المرضى درجات متفاوتة من الوذمة المحيطية والضمور العضلي، ويتم التأكد من التشخيص بقياس مستوى الألبومين وكذلك فإن معايرة α-1antitrypsin - الذي يطرح بالبراز من دون تعديل في بنيته الجزيئية - يعطي فكرة عن مقدار الخسارة بالبروتين.

يتم العلاج بالسيطرة على المرض الأساسي مع تعديل التغذية فالمريض المصاب بنقص البروتينات الناجم عن انسداد الأوعية اللمفاوية مثلاً يحتاج إلى تغذية قليلة الشحوم، وقد يحتاج إلى الشحوم الثلاثية متوسطة السلسلة (medium chain)؛ إذ إن هذه الشحوم لا تمتص عبر الأوعية اللمفاوية المعوية، ويتحسن نحو ٥٠٪ من المرضى بالعلاج المناسب للسرطان والتغذية المناسبة.

٢- القهم والدَّنَف عند مرضى السرطان anorexia and cachexia:

هذه المتلازمة من أكثر المتلازمات المرافقة للسرطان شيوعاً

وتتميز بنقص الشهية ونقص الوزن والضمور العضلي وفقر الدم والوهن والتغيرات الاستقلابية في العناصر المولدة للطاقة، وتعد هذه المتلازمة حين حدوثها من العلامات ذات الإنذار السيئ وهي تصيب أكثر من ٥٠٪ بدرجة خفيفة ولكن ١٥٪ من المصابين يفقدون أكثر من ١٠٪ من وزن الجسم. ومن الأمور المهمة لحدوث هذه المتلازمة واستمرارها وجود العامل الورمي التنخري (TNF-α) مع العوامل الأخرى مثل IL-6، وغاما انترفيرون وعامل اللوكيميا المثبط وIL-1. إضافة إلى أن مركز تنظيم الشهية في الجهاز العصبي المركزي يتأثر بعوامل ورمية مثل إفراز السيروتونين عدا العوامل التشريحية والنفسية المعقدة.

تشمل العلاجات الدوائية محرضات الشهية والستيروئيدات والبروجسترون ومضادات الكآبة والمسكنات ومضادات القياء. ويعد هرمون البروجسترون على شكل megestrol أو medroxyprogesterone من محرضات الشهية عدا أنه يُنقِص من فقد الشحوم.

رابعاً- التظاهرات الكلوية عند مرضى السرطان غير المصابين بسرطان الكلية:

قد يحدث الاعتلال الكلوي بسبب علاج الأورام بالأشعة والأدوية الكيميائية مثل الـ cisplatin وكذلك بسبب ارتشاح ورمي من مصدر خارج كلوي كما هو الحال في سرطانات الدم والأورام اللمفاوية إضافة إلى ترسب بعض العناصر من منتجات الخلايا كحمض البول والكلسيوم. وقد تكون التبدلات على مستوى الأنابيب أو الكُبَيبَات الكلوية أو الطرق الجامعة.

ويعتقد أن ١٠٪ من متلازمة الكلاء مجهولة السبب Idiopathic nephrotic syndrome تصاحب السرطان وتمتاز بالبيلة البروتينية وارتفاع الضغط والبيلة الدموية المجهرية، ويجب الانتباه لاحتمال حدوث تخثر الوريد الكلوي في حالات فقد البروتين الشديد ولاسيما protein S. ويعد داء هودجكن من الأسباب المؤدية إلى اعتلال الكُبَيبَة الكلوية كما هو الحال في اعتلال الكبيبات قليل التبدلات minimal change disease، ويرافق التصلبُ الكُبَيبِيَ حالات ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن والأورام اللمفاوية من النمط ت وابيضاض الدم النقوي الحاد.

خامساً- التغيرات الجلدية المرافقة للسرطان:

الشُواك الأسْوَد acanthosis nigricans يتميز هذا الداء الجلدي بفرط تصبغ رمادي وبني قاتم مع قشيرات ذات ملمس مخملي. قد يصاحب الأورام أو يكون سليم المنشأ.

وتحدث معظم الإصابات في العنق والإبط ومناطق الثنيات والمنطقة التناسلية والشرج. وعند ارتباطه بالأورام فإن سرطانات الجهاز الهضمي تأتي على رأس القائمة ولاسيما سرطان المعدة، وقد يصاحب سرطان الرئة والثدي والمبيض والسرطانات الدموية. وقد يكون ظهور التَقْران المَثِّيَ seborrheic keratosis أو ما يسمى علامة Leser - Trélat منبئاً بحدوث السرطان. وظهور تَقْران النِّهَايَات acrokeratosis paraneoplastica يعد من التظاهرات الجلدية للأورام، ويتصف بالشكل الصدفي المتناظر في الأطراف، ويحدث على نحو أساسي عند الذكور المصابين بسرطان الخلايا الشائكة للمريء والرأس والعنق والرئة.

أما **داء باجت** الحلمة Paget's disease فيتصف بآفات شبيهة بأكزيمة حلمة الثدي ترافق سرطان الثدي.

أما داء باجت خارج الثدي فيتوضع في المنطقة التناسلية عند النساء والرجال وحول منطقة الشرج. ويشاهد ٥٠٪ من حالات داء باجت خارج الثدي في سرطانات الرحم والمستقيم والمثانة والمهبل والموثة.

ومن التظاهرات الجلدية المرافقة للسرطان جلادات العدلات neutrophilic dermatoses أو مُتَلاَزِمَةُ سويت Sweet's syndrome التي تتميز بالحمى وزيادة العدلات مع ظهور إصابة جلدية حمراء مؤلمة مرتفعة عن سطح الجلد في مناطق الوجه والعنق والأطراف العلوية، ويتم في هذه الحالة ارتشاح الطبقات السطحية من الأدمة بالعدلات. يكون السبب في هذه المتلازمة ورمياً في ٢٠٪ من الحالات، والأكثر منها شيوعاً هو ابيضاض الدم النقوي الحاد. ويعتقد أن السبب في حدوث فرط التحسس، والاستجابة للستيروئيدات تكون فيها آنية.

ومن التظاهرات المصاحبة لهذه الحالة وجود تَقَيُّح الجِلْد الغنغريني pyoderma gangrenosum الذي يتظاهر باندفاعات جلدية صغيرة ومؤلمة يتلوها تقرّح وتقيح مع تنخر في قاعدة الآفة الجلدية. وتُظهر الدراسات المجهرية ارتشاحاً بالخلايا اللمفاوية أو العدلات وترافق الأورام الجلدية القاعدية أو شائكة الخلايا وكذلك الأورام اللمفاوية الجلدية من النمط ت.

الحماميَات:

الحُمامَى المُلَفَّفَةُ الدائِمَة erythema gyratum repens:

تتظاهر بتطور سريع لحلقات حمامية حول مركز واحد يرافقها تقشر، تظهر على مناطق الجذع والأطراف، وتسبق الخباثات في نحو ٨٠٪ من الحالات ولاسيما سرطانات الرئة

والثدي والرحم والجهاز الهضمي.

الحمامى المتنقلة المتنخرة necrolytic migratory erythema: تمتاز بحدوثها مترافقة وأورام الغلوكاغون glucagonoma على شكل بُقْعي حَطَاطِي وتتطور نحو التقشر وتنخر البشرة على الوجه وأسفل البطن والعِجان والأَلْيَة، وتزول هذه التظاهرات بعد استئصال الورم، ولكن في حالات الأورام الانتقالية يتميز سير الآفات الجلدية بالاشتداد والهجوع، ويفيد استخدام الـ somatostatin في تثبيطه لإفراز الغُلُوكاغون.

سادساً- التظاهرات العصبية للسرطان

تعد الأمراض العصبية جزءاً من المتلازمة نظيرة الورمية حين تحدث في المصابين بالأورام ولا تكون ناجمة عن تأثير مباشر للورم أو خمج أو اضطرابات استقلابية أو سمية دوائية.

وقد عرفت بعض الأضداد الذاتية ضد مُسْتَضِدَات العَصَبُونات والدبق العصبي والخلايا العضلية في العديد من المتلازمات العصبية نظيرة الورمية. وتعد الأضداد الذاتية جزءاً من الآلية الإمراضية ولذلك يستخدم التثبيط المناعي بنجاح في علاج بعض هذه الحالات.

١- اعتلال الأعصاب الحسية تحت الحاد واعتلال الدماغ والنخاع والأعصاب subacute sensory neuropathy and encephalomyeloneuritis:

يحدث على نحو وثيق مع سرطانات الرئة صغيرة الخلايا ويصيب عدة مناطق في الجهاز العصبي المركزي والمحيطي ويترافق والأضداد المسماة anti- Hu التي توجد في مصل المرضى المصابين بسرطان الرئة صغير الخلايا من دون غيرها من الأورام، وقد توجد هذه الأضداد بكميات ضئيلة في هؤلاء المرضى من دون أن ترافقها التظاهرات العصبية ويفسر وجودها على أنه استجابة مناعية لكبح النمو الورمي.

تختلف التظاهرات العصبية من مريض إلى آخر فقد تكون بشكل اعتلال عصبي حسي مع فقد جهد الفعل action potential للأعصاب الحسية، ويظهر في السائل الدماغي الشوكي ارتفاع نسبة البروتين والخلايا اللمفاوية مع ارتشاح الخلايا اللمفاوية في عُقد الجذور الظهرية dorsal root ganglia وفقد في العصبونات. يبدو أن مثبطات المناعة غير مجدية في هذه الحالات ولكن الهجوع التلقائي أمر ممكن. وكذلك قد يخفف علاج الأورام المسببة من حدة الإصابة العصبية.

٢- التهاب الدماغ الحُوفي limbic encephalitis:

ترافقه أعراض عصبية مثل اضطراب الذاكرة والتهيج والاختلاجات ويشابه في ذلك التهابات الدماغ الفيروسية. يفيد التصوير بالمرنان (MRI) في إظهار المنطقة الصدغية الإنْسِيَّة mesial temporal المصابة وينفي وجود انتقالات ورمية. يلاحظ ارتفاع كمية البروتين وعدد الخلايا اللمفاوية في السائل الدماغي الشوكي، وتبدي خزعة المنطقة المصابة في الفص الصدغي ارتشاحاً بالخلايا اللمفاوية حول الأوعية الدموية.

وقد يرافق التهاب الدماغ الحوفي سرطان الرئة صغيرة الخلايا وسرطانات الخصية وبعض حالات سرطان الثدي.

٣- اعتلال الجهاز العصبي المُسْتَقِلّ autonomic neuropathy:

يتظاهر باضطرابات المثانة والخزل المعوي وهبوط الضغط الانتصابي ويترافق وأورام الرئة صغير الخلايا ووجود أضداد للضفائر العصبية مثل أضداد مستقبلات الاستيل كولين النيكوتينية وقد تتحسن وظيفة الحركة المعوية باستخدام مثبطات مضادات الكولين استراز

٤- تنكس المخيخ المُتَرَقّي progressive cerebellar degeneration:

يشكو المريض صعوبة المشي على مدى أسابيع إلى أشهر مع ازدواج الرؤية والدُوَار والرَأرَأة nystagmus وعسر التلفّظ. وقد تظهر الدراسات الشعاعية ضموراً مخيخياً منتشراً وعدم وجود نقائل ورمية، ويبدي تحري السائل الدماغي الشوكي ارتفاع البروتين والخلايا اللمفاوية في المراحل الأولية للمرض، ويعد فقد خلايا بوركينج Purkinje في المخيخ من أكثر الموجودات التشريحية المرضية شيوعاً.

قد يحدث المرض في الشباب المصابين بداء هودجكن وقد يتظاهر بعد علاج المرض الأساسي، وقد يحدث في المصابين بسرطان الرئة صغير الخلايا والمصاحب للأضداد anti- Hu.

٥- فقد الرؤية نظير الورمي paraneoplastic vision loss:

يغلب في حالات المتلازمات نظيرة الورمية المرافقة لفقد الرؤية إصابة الشبكية واستحالة في مستقبلات الضوء؛ إذ يشكو المريض من عمى ليلي أو تشوش الرؤية. وقد تترافق هذه الإصابات ووجود الأضداد مثل anti- CAR (carcinoma- associated retinal antigen)، وقد تكون الإصابة على مستوى العصب البصري مع دلائل شحوب العصب البصري من دون اضطرابات تصبغية في الشبكية.

٦- الرمَع العضلي- رَمَعُ العَين opsoclonia - myoclonus:

اضطراب في حركية العين يرافق أورام الأرومَة العصبية neuroblastoma لذلك ينصح بالبحث عن هذه الأورام في

الأطفال المصابين - معدل الأعمار عند الإصابة ١٨ شهراً - وتصيب الإناث بنسبة أكبر من الذكور، ويقدر أن ٥٪ فقط من الحالات ترافق السرطان.

٧- اضطرابات الأعصاب الحركية نظيرة الورمية:

تحدث الإصابات العصبية الحركية للأعصاب في المصابين بالأورام اللمفاوية والأورام الصلبة، وقد تُعبِّر الإصابة العصبية عن إصابة فيروسية في الأعصاب المحركة السفلية lower motor neuron مؤدية إلى ضمور عضلي. وتتظاهر الإصابة العصبية بضعف حركي متعدد البؤر وبعض الشكاوي الحسية، ويلاحظ ارتفاع البروتين في السائل الدماغي الشوكي من دون وجود خلايا.

قد تتحسن الأعراض تحسناً مؤقتاً باستخدام الغلوبيولينات المناعية IgG وريدياً والجرعات العالية من الـ methylprednisolone.

٨- اعتلال الأعصاب المحيطية نظير الورمي paraneoplasia peripheral neuropathies:

يتظاهر اعتلال الأعصاب الحسي الحركي تحت الحاد بضعف أو فقد حسي متناظر ومترقٍ تدريجياً ولاسيما في الأطراف السفلية، ويرافق سرطانات الرئة على نحو أساسي. تظهر الدراسات الفيزيولوجية العصبية تغيرات في المِحْوار axon وتبدي الخزعة خليطاً من الأذية المحوارية مع زوال النُخاعين demyelination. وهناك شكل خاص يصيب المصابين بداء هودجكن يسمى اعتلال جذور الأعصاب العديد الحاد acute polyradiculoneuropathy وهو يشابه متلازمة غيلان باريه Guillain- Barré الذاتية، ويعالج بفصادة البلازما أو الغلوبيولينات المناعية عن طريق الوريد.

ترافق اعتلالات الأعصاب الحسية الحركية المصابين بالورم النقوي المتعدد multiple myeloma، وكذلك قد يسبب الداء النَشَواني amyloidosis المرافق اعتلال أعصاب حسياً حركياً مؤلماً. ونادراً ما تستجيب هذه الاعتلالات للعلاج بمثبطات المناعة، وقد تكون الإصابة العصبية جزءاً من متلازمة تدعى متلازمة (POEMS) التي تتزامن فيها الإصابة باعتلال أعصاب عديد مع ضخامة كبدية وطحالية واعتلالات غدية وتغيرات جلدية.

من المتلازمات المرافقة لداء هودجكن التهاب أعصاب الضفيرة العضدية الذي يجب تفريقه عن الارتشاح الورمي للضفيرة، وتتميز المتلازمة بالألم عند بدء الهجمة بعكس الإصابة الناجمة عن المعالجة الشعاعية.

سابعاً- الاعتلال المفصلي العظمي الضخامي hypertrophic osteoarthropathy:

هو تَعَجُّر الأصابع clubbing وتعظُّم سِمحاقيّ، يتظاهر بتمَدّد الأنسجة الرخوة حول الأظافر مع فقد الانحناء الخطي الطبيعي الموجود عادةً ما بين الأظافر والجلد المحيط مع تعظم سمحاقي في عظام الظنبوب والفخذ على نحو خاص. قد تحدث هذه المتلازمة مع سرطانات الرئة غير صغيرة الخلايا والانتقالات إلى الرئتين وسرطانات المنصف كأورام المريء والتوتة thymus وأورام الخلايا المنتشة germ cell والانتقالات الورمية للمنصف. وتفيد مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية في تسكين الألم إضافة إلى علاج الأورام المسببة لهذه المتلازمة.

ثامناً- الحمى:

من الأعراض الشائعة التي تحدث في ٣٠٪ من المرضى المصابين بالأورام، وغالباً ما تكون من مصدر خمجي أو قد تنجم عن الأورام أو الأدوية أو نتيجة نقل الدم أو الاضطرابات المناعية الذاتية، والأمر الذي يجب الانتباه له هو قلة العَدلات neutropenia المرافق؛ إذ تنجم الحمى في ثلثي الحالات عن الخمج وبوجود عدد جيد من العدلات، فيؤلف الخمج ٢٠٪ من أسباب الحمى ويبقى ٤٥٪ من الحالات غير مفسر. تشكل الأورام نفسها سبباً مهماً لارتفاع الحرارة نتيجة إفراز السيتوكين (IL-1) والعامل الورمي النخري (TNF). ومن أهم الأورام سرطان الكلية الذي يرافق ٥٠٪ من الحالات ويتلوه سرطان الكبد في ٣٠٪ منها.

وترافق الحمى داء هودجكن وكذلك الأورام اللمفاوية الأخرى Pell - Epstein fever إضافة إلى العديد من الأورام الصلبة.

ويعد الانتباه لقلة العدلات المرافقة للحمى وعلاجها المناسب بالمضادات الحيوية واسعة الطيف حجر الأساس في التدبير، أما الحالات غير المرافقة لقلة العدلات - وبعد نفي المصدر الخمجي - فيفيد فيها إعطاء مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية مثل الـ naproxen وindomethacin، وكذلك تستخدم الستيروئيدات علاجاً عرضياً للحمى بفعل تثبيط البروستاغلاندين E2 وتثبيط إنتاج IL-I.

الأورام مجهولة المنشأ

شادي بشلاوي

الأورام مجهولة المنشأ أورام انتقالية منشؤها الأولي وقت التشخيص غير معروف، وهي تقدّر بنحو ٢٪-٦٪ من كل الأورام الغازية. يمكن لبعض هذه الأورام أن تكون قابلة للشفاء مثل أورام الخلايا المنتشة germ cell tumours أو اللمفومات، لذلك فإن تقييم المرضى المصابين بهذه الأورام يجب أن يتضمن الخزعة والتلوينات المناعية لتحديد النمط الخلوي.

وتجري الاستقصاءات الراضة - مثل الخزعة الموجهة بالاستقصاءات الشعاعية والتنظير- لموقع الورم والأعراض والحالة العامة للمريض، ولا تعد الاستقصاءات المكثفة مفيدة في كل الأحوال؛ لأنها قد لا تؤثر في خطة المعالجة.

توضع خطة معالجة المرضى الذين عرف فيهم منشأ الورم الأولي تبعاً لموقع هذا الورم، أما المرضى الذين لم يحدد لديهم موقع الورم الأولي فتكون معالجتهم تجريبية تبنى على الأبحاث التي أجريت على مرضى النقائل مجهولة المنشأ.

نشر في المقالات الطبية عدد من هذه الحالات، منها مثلاً ثبوت وجود خباثة معيّنة بالخزعة من مكان لا يمكن أن يكون هو الموقع الأولي لهذه الخباثة، ولم يعثر على موقع أولي للورم استناداً إلى القصة السريرية والفحص السريري الذي تضمن فحص الثدي والحوض عند الأنثى؛ وفحص الخصيتين والموثة عند الذكر، وكانت النتائج المخبرية طبيعية تضمنت التعداد العام وتحاليل الدم الكيميائية وكذلك كانت صورة الصدر البسيطة والتصوير المقطعي المحوسب للبطن والحوض وتصوير الثدي واختبار PSA (prostate- specific antigen).

الوقوع والوبائيات:

تقدّر الأورام مجهولة المنشأ بنحو ٢٪- ٦٪ من كل الأورام الغازية، وإن نسبة الوقوع الدقيقة غير معروفة تماماً؛ ولكنها تعادل نحو ٨٠,٠٠٠-٩٠,٠٠٠ إصابة جديدة عالمياً في السنة، وهي تقارب نسبة الحالات الجديدة من أحد الأورام التالية: لمفومة لاهودجكن، أو الميلانوما، أو الابيضاضات، أو أورام الرأس والعنق، أو أورام المريء، أو أورام المعثكلة، أو أورام المبيض، أو أورام الكلية، إن عدد الوفيات السنوية غير معروف بدقة، ولكن بعد معرفة أن أورام المعثكلة والرئة هي الأورام الأولية الأكثر شيوعاً في المصابين بالأورام الانتقالية مجهولة المنشأ الذين حدد الموقع الأولي لمرضهم؛ فإن العدد هو نحو ٦٠٠٠ وفاة سنوياً.

وقد أسهم تطور تقنيات التشريح المرضي والاستقصاءات الشعاعية والتنظير في إنقاص نسبة الوقوع في العقد الماضي.

متوسط عمر الإصابة بهذه الحالات هو نحو ٥٨ سنة، يحدد الموقع الأولي للمرض بالاستقصاءات التي تجرى قبل الوفاة في نحو ١٠-٢٠٪ من المرضى، وبإضافة الدراسات التي تجرى بعد الوفاة ترتفع النسبة حتى ٥٠٪.

تبين بالاستقصاءات قبل الوفاة وبعدها أن الأماكن البدئية الأكثر شيوعاً لهذه الأورام هي المعثكلة ٢٠٪، والرئة ١٨٪، والكبد ١١٪، والقولون ١٠٪، والمعدة ٨٪، والكلية ٦٪، والمبيض ٣٪، والموثة ٣٪.

الأسباب:

تشرح بعض النظريات آلية حدوث النقائل المجهولة المنشأ، وتتضمن:

- الاستئصال الجراحي السابق للورم الأولي من دون أن تحدد طبيعته النسيجية.
- التراجع التلقائي للورم الأولي بعد أن يعطي النقائل.
- عدم القدرة على تحديد المنشأ الأولي للورم بسبب صغر حجمه.
- تغطية المنشأ الأولي للورم بالكتل النقائلية الكبيرة.

الأعراض السريرية:

تختلف الأعراض السريرية تبعاً لموقع النقائل وقد يرافقها أعراض بنيوية مثل نقص الوزن، والوسن والدعث؛ وتتضمن الأعراض الأكثر شيوعاً الألم (٦٠٪)، وكتلة كبدية مع أعراض بطنية (٤٠٪)، ومرضاً عقدياً (٢٠٪)، وألماً عظمياً أو كسوراً (١٥٪)، وأعراضاً صدرية (١٥٪)، وأعراضاً عصبية مركزية (٥٪).

قد يوجه موقع النقائل في الأورام مجهولة المنشأ إلى المنشأ الأولي للورم فوق الحجاب الحاجز أو تحته، فالنقائل الرئوية يحتمل - على نحو أكبر- أن تكون من منشأ فوق الحجاب الحاجز (الدرق أو الثدي أو الرئة)، في حين تنشأ النقائل الكبدية على نحو أكثر شيوعاً من موقع تحت الحجاب الحاجز (المعثكلة أو الكبد أو القولون أو المستقيم أو الكلية أو المبيض أو الموثة أو المعدة).

ويحتاج تشخيص المرض الأولي دائماً إلى فحص دقيق يتضمن: الرأس والعنق والثدي والمستقيم والحوض.

الاستقصاءات:

الخزعة: يجب أن تجرى الخزعة لكل المصابين بالأورام مجهولة المنشأ إن أمكن، وقد وجد أن الأنماط النسيجية الأكثر شيوعاً في هذه الحالات هي الأورام الغدية (٦٠٪) والأورام حرشفية الخلايا (٥٪) والأنماط سيئة التمايز (٣٥٪). أما الميلانوما والساركومة فغير شائعة.

ومن الضروري إجراء التلوينات المناعية ولاسيما في الأورام سيئة التمايز إذ إن ٢٠٪ -٧٠٪ من المصابين بها قد يكونون مصابين بلمفومة لاهودجكن التي تعدّ قابلة للعلاج الشافي.

ومن المفيد توقع وجود الأورام المنتشة والأورام الغدية العصبية التي يعدّ علاجها شافياً أو ذا فائدة كبيرة في تحسين نوعية الحياة.

وحين لا تفيد التلوينات المناعية يمكن إجراء التحليل الصبغي (الكروموزومي) الذي قد يحدد وجود إزفاء مثل (٢٢، ١١) في ساركومة ايونغ والـ (PNET).

والعمل المشترك بين طبيب الأورام والمشرح المرضي مهم جداً في هذه الحالات للوصول إلى أكثر طريقة دقة في التشخيص.

الاستقصاءات الأخرى:

يجب إجراء تحليل الدم المنوالي وتقييم وظائف الكلية والكبد. وتفيد الواسمات الورمية في بعض الحالات؛ إذ إن الرجال المصابين بأورام مجهولة المنشأ يجب أن يجرى لهم PSA لنفي احتمال وجود سرطان الموثة، والقيم الطبيعية لـ ألفا - فيتوبروتين (aFP وموجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية β- human chorionic gonadotropin (βhCG) تستبعد وجود أورام خلايا منتشة خارج الأقناد. وقد يفيد عيار CA15-3 في النساء المصابات بنقائل معزولة إلى العقد الإبطية، ويفيد عيار CA125 في النساء المصابات بسرطان غدي حليمي في الصفاق، والنساء المصابات بأورام اغتذائية يمكن أن يرتفع لديهم βhCG.

من الطرائق الشائعة في مقاربة المصابين بالأورام مجهولة المنشأ إجراء مراجعة للتشريح المرضي وفحص سريري وصورة بسيطة للصدر، وصورة الثدي، وهو ما يُجنى منه معظم المعلومات. ويزيد إجراء CT احتمال تحديد المنشأ الأولي للورم (مثل أورام الرئة صغيرة الخلايا وأورام المعثكلة)، ويعدّ التصوير الطبقي المحوسب متعدد الشرائح - multiple (CT) slice للصدر والبطن والحوض إجراءً سريعاً وغير راضٍ نسبياً ومفيداً في كشف الأورام ذات الحجم الصغير، وقد يساعد على تحديد المنشأ الأولي للورم؛ وبالتالي الإنذار وخطة المعالجة.

وتفيد معايرة ثيروغلوبيولين المصل إضافة إلى الخزعة بالإبرة الدقيقة من النسيج الدرقي في تحديد المنشأ الأولي للورم في بعض المرضى الذين لديهم عقيدات درقية باردة ونقائل مجهولة المنشأ.

لا يستطب التنظير الهضمي وتنظير البطن إلا حين وجود أعراض سريرية تتطلب إجراءه.

يجب إجراء تنظير علوي شامل panendoscopy وخزعات عمياء من البلعوم الأنفي والفموي واللوزتين حين توقع وجود أورام الرأس والعنق (مثال: وجود عقيدات ورمية خبيثة).

والقياسات المنوالية للواسمات الورمية CA15-3,9 -، CA19-، CA125، CEA لا تفيد في تحديد المنشأ الأولي للورم؛ لأنها لا تعدّ نوعية لتوضع ورمي معيَن.

المعالجة:

١- **الجراحة:** تعدّ الجراحة خياراً علاجياً مهماً في المصابين بالنقائل مجهولة المنشأ مثل وجود نقيلة دماغية معزولة، أو خياراً تلطيفياً مثل الجراحة الوقائية في النقائل العظمية في حالات انضغاط النخاع الشوكي. ويعدّ اشتراك الجراح والمعالج الكيميائي الطريقة المثالية للوصول إلى خيار علاجي صحيح.

٢- **المعالجة الشعاعية:** تستطب المعالجة الشعاعية في الحالات التالية:

- الأورام حرشفية الخلايا التي تصيب العقد اللمفية الرقبية أو ضخامة عقدة لمفية مغبنية معزولة.
- حين وجود نقيلة وحيدة ومعزولة.
- وتعدّ علاجاً تلطيفياً في (الألم العظمي، وانضغاط النخاع الشوكي).

٣- **العلاج الكيميائي:** هناك مجموعة متنوعة من برامج (بروتوكولات) العلاج الكيميائي استخدمت لعلاج الأورام مجهولة المنشأ، ونسبة الاستجابة لها نحو٣٠٪.

وفي العدد القليل من الدراسات العشوائية التي أجريت على المصابين بالأورام مجهولة المنشأ أظهرت إحداها فائدة إشراك ثلاثة أدوية في المصابين بالأورام الغدية مجهولة المنشأ وهي: epirubicin ،cisplatin ،mitomycin C. في حين رأت دراسة أخرى أن المعالجة يجب أن تتبع التوجه السريري في كل مريض.

المرضى المصابون بأورام مجهولة المنشأ، وتعدّ حالتهم جيدة الإنذار نسبياً تكون المعالجة محددة، والخيارات العلاجية بحسب الجدول (١).

العلاج المعتمد للحالات جيدة الإنذار من الأورام مجهولة المنشأ	
الأورام مجهولة المنشأ	**العلاج**
الأورام سيئة التمايز المتوضعة على الخط الناصف (الأورام المنتشة خارج الأقناد)	**البروتوكولات المعتمدة على مركبات البلاتين**
- النساء المصابات بأورام حليمية مصلية أو غدية مصلية في جوف الصفاق	- تعالج مثل علاج المرحلة الثالثة stageIII من سرطان المبيض
- النساء المصابات بأورام غدية تصيب العقد الإبطية	- تعالج مثل علاج سرطان الثدي
- السرطان حرشفي الخلايا الذي يصيب العقد الرقبية	- علاج شعاعي /علاج جراحي/ علاج كيميائي متمم
- عقد مغبنية معزولة (حرشفي الخلايا)	- استئصال جراحي ± علاج شعاعي
- الأورام العصبية الغدية سيئة التمايز	- البروتوكولات المعتمدة على مركبات البلاتين والأيتوبوسايد
- الرجال الذين لديهم نقائل عظمية مع ارتفاع في قيم الـ PSA	- علاج هرموني كما في أورام الموثة.
- في حال وجود نقيلة واحدة معزولة	- علاج موضعي (جراحي أو شعاعي)
الجدول (١)	

أما المرضى الذين يعدّ الإنذار فيهم سيئاً: فالمعالجة تكون تلطيفية، وتتضمن العلاج الكيميائي إذا كانت حالة المريض جيدة.

وليس هناك دليل واضح على أفضلية بروتوكول علاجي محدد في هذه الحالات، ويكون الخيار بحسب الخبرة في كل مركز معالجة والاحتمال المتوقع للمنشأ الأولي للورم.

تتضمن البروتوكولات الشائعة في هذه الحالات: .cisplatin، epirubicin. SFU (ECF)أو المشاركات الأخرى المحتوية على الفلورويوراسيل.

تتضمن المشاركات الأحدث أدوية أحدث مثل: .gemcitabine ،capecitabine. taxanes.

ويقسم هؤلاء المرضى ذوو الإنذار السيئ والذين فيهم PS " 1 إلى أربع مجموعات:

أ- المرضى المصابون بنقائل رئوية متعددة فقط يمكن معالجتهم بالبروتوكولات المعتمدة على البلاتين (بافتراض أن أورام الثدي والدرق غير محتملة).

ب- والمصابون بالنقائل الدماغية يمكن معالجتهم بتشعيع كامل الدماغ مع stereotactic boost للمرضى الذين لديهم نقيلتان أو ثلاث أو من دون ذلك.

ج- والمصابون بالنقائل العظمية يمكن معالجة النقائل المؤلمة شعاعياً وتجريب العلاج الهرموني (ثدي أو موثة) أو مشاركات العلاج الكيميائي، ويفيد الـ bisphosphonates في تلطيف الألم العظمي المعمم.

د- والمصابون بالنقائل الكبدية أو الحبن الورمي يمكن علاجهم ببروتوكولات معتمدة على الفلورويوراسيل.

٤- العلاج التلطيفي: لسوء الحظ أن الأورام مجهولة المنشأ تكون في معظم المصابين بها غير قابلة للشفاء حين تشخيصها، ويجب أن يركز فيها على العلاج التلطيفي المفيد وبأقل سمية لهذا العلاج.

والمصابون بالأورام مجهولة المنشأ وسيئة الإنذار مع سلم الحالة العامة performance status $PS \geq 2/5$ ونقائل كبدية في أكثر من ثلاثة مواقع مختلفة: يفضل إعطاؤهم علاجاً داعماً best supportive care فقط مع الاحتفاظ بالعلاج الشعاعي للسيطرة على الأعراض.

البقيا:

كان متوسط البقيا- في دراسة على ٦٥٧ مريضاً ٥٠٪ منهم فقط تلقى علاجاً كيميائياً - نحو ١١ شهراً مع نسبة ١,٥٪ فقط بقوا أحياء لمدة ٥ سنوات.

كان متوسط البقيا في مرضى الإنذار الجيد ($PS \leq 1$ ، دون وجود نقائل دماغية)، ومرضى الإنذار الجيد ($PS > 1$ أو

نقائل كبدية)، ومرضى الإنذار السيئ (PS >1 مع نقائل كبدية) ٨,١٠ و٦ و٢,٤ شهراً بالترتيب.

الإنذار:

تتضمن عوامل سوء الإنذار ما يلي:

- أكثر من ثلاثة مواقع للنقائل.
- نقائل كبدية.
- PS (سلم الحالة العامة) $\leq 2/5$
- الذكور.
- النقائل غير العقدية.
- ارتفاع LDH.

الموسوعة الطبية المتخصصة

شكر وعرفان لكل من أسهم في إصدار المجلد الثامن
من الموسوعة الطبية المتخصصة

رئيس التحرير: الأستاذ الدكتور إبراهيم حقي
نائب رئيس التحرير:الأستاذ الدكتور زياد درويش
الاستشارة العلمية: الأستاذ الدكتور عدنان سومان والأستاذ الدكتور مروان بشور

الباحثون الأساتذة بحسب الترتيب الهجائي

أحمد علي باشا - آصف ديوب - أمين سليمان - إياد نصار - إيمان الخطيب - تهاني العلي - حسان مؤذن - حميد سليمان - حنان السابق - رجاء منا - رندا عوامة - زاهرة فهد - زياد عبد الهادي - زياد معراوي - سعد الدين جاويش - سمير الحفار - سهام سليمان - سهيل سمعان - شادي بشلاوي - شريف السالم - صادق فرعون - عبد القادر آغا - عبير قدار - عدنان سومان - غسان عزيز - فائقة عجلاني - فواز ديروان - فيصل أبو النعاج - قصي حسين - ليلى سلوم - ماهر سلمون - مجدي زين - محمد القادري - محمد كلتا - محمد نبيل راجح - مروان بشور - مشير العمار - منال قهوجي - مها مناشي - موفق نوفل - ميخائيل جرجس - نزار مصاصاتي - نضال اسطفان - نعمت أديب - الهادي السعودي - هالة حديش - هيثم ندور - وسمة عشاوي - وعد الشيخ - وفاء الطير.

امينتا سر الموسوعة الطبية المتخصصة : مسرة الفهد وسناء العقاد
امينة سر المدير العام : اعتدال مصباح شمًا
مدير مكتب المدير العام : محمد هدى الشاش

الجهاز الفني

غسان مُنيف عيسى (رئيس القسم) - رجاء محمد الزحيلي (معاونة رئيس القسم) - خولة البديري - رنا قصاب - هيا السليم.

امينات سر الأقسام العلمية

راما المعدني - هدى عيسى - منى الحسن- مرح الخياط - دانة العرقسوسي.

إدارة الوثائق والاتصالات العلمية

ريما الزين (مديرة الإدارة) - هند العلي - معالي الفيل - بحرية علي - وائل شيا.

التدقيق اللغوي

مها المبارك (رئيسة القسم) - فاتنة الحفار - محمد عصام قره بلا - مهند علي - محمود الشاعر.

التقانة والمعلوماتية

م. سندس الحلبي (رئيسة القسم) - محمد ماهر الأيوبي - خزامى الجباعي - ميادة بشير - محمد زياد الزعبي.

المدير العام لهيئة الموسوعة العربية
الأستاذ الدكتور محمد عزيز شكري

البحث	الصفحة

أمراض الدم

البحث	الصفحة

الأورام

البحث		الصفحة